FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1918-1919 2e Série N° 103

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE HISTOGÉNIQUE DU PANCRÉAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 24 octobre 1919.

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

ARON, Max, Raymond, Emile

Licencié ès sciences (1912)
Ex-préparateur d'Histologie à la Faculté de Médecine (1912-1914)
Ex-interne des Hôpitaux (1913-1914)
Lauréat de la Faculté de Médecine
Prix d'Anatomie et d'Histologie (1912)
Prix de Médecine (1914)

Né à Rambervillers (Vosges), le 30 janvier 1892.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ANCEL,	professeur . .	*Président.*
SIMON	professeur . .	*Juges.*
JACQUES,	agrégé	
COLLIN	agrégé	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

IMPRIMERIE BERGER-LEVRAULT
PARIS, NANCY, STRASBOURG.
1919.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1918-1919 — 2e Série — No 103

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE HISTOGÉNIQUE DU PANCRÉAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 24 octobre 1919.

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

ARON, Max, Raymond, Emile

Licencié ès sciences (1912)
Ex-préparateur d'Histologie à la Faculté de Médecine (1912-1914)
Ex-interne des Hôpitaux (1913-1914)
Lauréat de la Faculté de Médecine
Prix d'Anatomie et d'Histologie (1912)
Prix de Médecine (1914)

Né à Rambervillers (Vosges), le 30 janvier 1892.

BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ANCEL, professeur ..	*Président.*
SIMON professeur ..	*Juges.*
JACQUES, agrégé	*Juges.*
COLLIN agrégé	*Juges.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

IMPRIMERIE BERGER-LEVRAULT
PARIS, NANCY, STRASBOURG.
1919.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. E. MEYER, ✻, I ⓤ.
Assesseur : M. WEISS, O ✻, I ⓤ.
Doyen honoraire : M. F. GROSS, O ✻, I ⓤ.
Professeurs honoraires : MM. BEAUNIS, ✻ I ⓤ, NICOLAS, I ⓤ, PRENANT, ✻ I ⓤ.
F. GROSS, O ✻ I ⓤ, M. CHRÉTIEN, I ⓤ.

Professeurs.

Clinique chirurgicale	M. WEISS, O ✻, I ⓤ.
Clinique médicale et Toxicologie	M. GARNIER, I ⓤ.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. HERRGOTT, ✻, I ⓤ.
Hygiène	M. MACÉ, I ⓤ.
Physiologie	M. E. MEYER, ✻, I ⓤ.
Clinique médicale	M. SIMON, I ⓤ.
Histoire naturelle médicale	M VUILLEMIN, I ⓤ.
Clinique ophtalmologique	M. ROHMER, I ⓤ.
Médecine légale	M. P. PARISOT, ✻, I ⓤ.
Clinique des maladies des enfants	M. HAUSHALTER, ✻, I ⓤ.
Histologie	M. BOUIN, ✻, I ⓤ.
Anatomie descriptive	M. ANCEL, I ⓤ.
Anatomie pathologique	M. HOCHE, ✻ I ⓤ.
Clinique médicale	M. ETIENNE, I ⓤ.
Clinique chirurgicale	M. VAUTRIN, ✻, I ⓤ.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. SPILLMANN, ✻, I ⓤ.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	M. FRŒLICH, ✻. I ⓤ.
Physique médicale	M. N.....

Chargés de cours complémentaires

Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. JACQUES, ✻, I ⓤ, agrégé libre.
Clinique des voies urinaires	M. ANDRÉ, ✻, I ⓤ, agrégé.
Médecine opératoire	M. MICHEL, I ⓤ, agrégé.
Clinique Chirurgicale élémentaire (1)	M. MICHEL, I ⓤ, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. PARIS, I ⓤ.
Clinique des maladies des vieillards	M. RICHON, ✻, I ⓤ, agrégé.
Pathologie interne	M. RICHON, ✻, I ⓤ, agrégé.
Accouchements	M. FRUHINSHOLZ, ✻, I ⓤ, agrégé
Clinique des Maladies tuberculeuses (1)	M. PERRIN, I ⓤ, agrégé.
Thérapeutique	M. PERRIN, I ⓤ, agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	M. J. PARISOT, ✻, I ⓤ, agrégé.
Pathologie expérimentale et pathologie générale	M. J. PARISOT, ✻, I ⓤ, agrégé.
Pathologie externe	M. G. GROSS, ✻, I ⓤ, agrégé.
Clinique Médicale élémentaire (1)	M. N....
Clinique d'électrothérapie	M. N....

Agrégés en exercice

MM. ANDRÉ, ✻ I ⓤ.
MICHEL, I ⓤ.
LAMBERT, I ⓤ.
RICHON, ✻, I ⓤ.
G. GROSS, ✻, I ⓤ.
FRUHINSHOLZ, ✻, I ⓤ.

MM. COLLIN, I ⓤ.
SENCERT, ✻, I
ROBERT, I ⓤ.
BUSQUET, I ⓤ.
LUCIEN, ✻, I ⓤ.

MM. BINET, I ⓤ.
PERRIN, I ⓤ.
THIRY, ✻, I ⓤ.
FAIRISE, A ⓤ.
J. PARISOT, ✻, I ⓤ.

Agrégés libres

MM. REMY, A ⓤ, FÉVRIER, G O ✻, I ⓤ, JACQUES, ✻; I, ⓤ.

M. H. COIFFARD, I ⓤ, Secrétaire.
M. LAMBERT DES CILLEULS, ✻, I Ⓜ, Secrétaire honoraire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BOUIN

Hommage de respectueuse affection.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

HISTOGÉNIQUE DU PANCRÉAS

AVANT-PROPOS.

Nous avons eu l'occasion, durant ces dernières semaines, de pratiquer l'examen de plusieurs pancréas, prélevés chez de jeunes embryons de porc à différents stades de l'ontogenèse.

Notre maître, Monsieur le Professeur Bouin, nous a inspiré l'idée de rechercher si, chez cette espèce, le développement des îlots de Langerhans correspond en tous points aux notions acquises jusqu'ici.

Si nous n'avons, dès à présent, pas obtenu à cet égard de résultats suffisamment complets, du moins avons nous observé une série de phénomènes cytologiques, dont l'intérêt nous paraît tel qu'ils méritent d'être enregistrés dans ce mémoire.

Nos recherches ouvrent la voie à des travaux ultérieurs que nous entreprendrons dès qu'à cette fin le matériel nous parviendra en assez grande abondance.

Nous n'attribuons donc à cet opuscule que la valeur d'une mise au point d'une question complexe, et d'une introduction à une étude plus approfondie.

Nous considérerons que notre intention n'aura pas été trahie, si d'autres auteurs nous accompagnent ou nous précèdent sur le chemin que nous allons nous efforcer de montrer, et si les lignes qui vont suivre sont susceptibles, non d'apporter, mais de provoquer la lumière.

INTRODUCTION.

Les faits cytologiques que nous décrivons plus loin, bien qu'ils ne concernent pas le développement des îlots de Langerhans du pancréas, ont cependant avec cette question des rapports assez étroits.

Ils s'appliquent en effet à une variété d'éléments qui correspond assurément, chez d'autres espèces, à ces „cellules troubles" dont on a fait d'une façon à peu près constante les proches parentes des cellules insulaires.

Il nous paraît donc indispensable, avant d'aborder l'exposé de nos recherches personnelles, de situer, tout d'abord, historiquement et embryologiquement, les cellules troubles, et de résumer l'état actuel des connaissances sur le premier développement des îlots, considérés comme formés, (tout au moins au début de l'ontogénèse), d'éléments analogues à ces cellules troubles.

Cette indispensable documentation fera l'objet des chapitres I et II de notre travail.

Nous entamerons ensuite la description de nos observations et nous les interpréterons à la lumière des connaissances acquises jusqu'à ce jour: telle sera la matière des chapitres III et IV.

Nous terminerons enfin en tirant de notre étude, en un court chapitre V, des conclusions générales.

CHAPITRE I.

HISTORIQUE.

Les recherches cytologiques approfondies et fructueuses sur le pancréas remontent à l'année 1869; LANGERHANS découvre alors les „amas cellulaires" appelés depuis lors „îlots de Langerhans", mais il ne peut que se montrer surpris de leur existence, et, ignorant de leur signification, pourtant avance une opinion hésitante, c'est que les amas cellulaires en question sont en rapport avec le système nerveux de la glande.

La même année SAVIOTTI et VON EBNER confirment la découverte de LANGERHANS.

Dix ans plus tard, RENAUT reprend l'étude, jusque-là laissée dans l'ombre, des îlots de Langerhans; il voit en eux, selon son expression, des „points folliculaires", c'est-à-dire des formations d'origine lymphoïde.

En 1882 KÜHNE et LEA considèrent les îlots comme des „amas intertubulaires" d'éléments probablement lymphatiques (Lymphdrüsen). Avec ces deux auteurs, la plupart des chercheurs de cette période admettent la nature lymphoïde des „amas intertubulaires". Seuls SCHÆFER, PODWYSSOTSKI, GIBBES, font des réserves; pour ce

dernier les îlots doivent être regardés seulement comme les résidus d'un tissu embryonnaire.

Une théorie nouvelle est apportée en 1886 par Lewaschew: pour cet auteur les îlots constituent des acini au repos, épuisés par une longue période d'activité secrétoire. En 1893, Dogiel va plus loin encore dans la voie d'une telle hypothèse: il représente les îlots comme des acini, non seulement épuisés, mais dégénérés et voués à la disparition terminale.

Jusqu'ici, nous le voyons, rien que de vagues théories et pas d'indications sur l'origine ontogénique des îlots, pas de mention d'éléments „troubles" parmi les cellules de la glande.

Mais en 1893, Laguesse apporte une base solide à l'étude du développement du pancréas en général, des îlots en particulier. A ces derniers, le maître Lillois affecte, une fois pour toute, la dénomination „d'îlots de Langerhans", heureusement complétée depuis cette époque par celle „d'îlots de Langerhans—Laguesse", (Gentes, Launoy); il montre leur aspect caractérisé de glandes vasculaires sanguines, il étudie leur structure et la rapproche de celle des autres glandes endocrines; par l'histogénèse il confirme leur origine épithéliale aux dépens de cellules provenant des bourgeons pancréatiques primitifs, qu'il appelle „cellules troubles". Nous reviendrons plus loin, avec plus de détails, sur les travaux de Laguesse. Plus tard, de 1898 à 1902, le même auteur, vérifie par

l'histologie comparée (ophidiens, sélaciens) les premiers résultats qu'il avait obtenus chez les mammifères.

Après ce mémoire capital de Laguesse, le pancréas et les îlots connaissent une assez longue période d'indifférence relative. Seuls Harris et Gow, en 1894, voient dans les îlots des „groupes cellulaires secondaires" (secundary cells groups) d'origine épithéliale, destinés à collaborer à la formation d'alvéoles ou à secréter certain ferment. Citons de plus les noms de Diekhoff qui, en 1894, attribue encore aux îlots la valeur de simples „follicules intertubulaires" peut-être capables d'une fonction spécifique dans la glycosurie; de Mouret qui, en 1894, les regarde comme des follicules clos sans importance; de Kasahara (1896) qui partage cette opinion; de Pischinger qui, en 1895, se range à l'avis de Lewaschew, précédemment indiqué. Cependant, Schæfer se prononce en faveur de la sécrétion interne des îlots.

En 1897, Brachet se rallie à cette idée que les îlots par leur histogénèse peuvent être considérés comme des parties modifiées du parenchyme pancréatique, tandis qu'un an après Massari, tout en acceptant la notion de la secrétion interne des îlots, leur refuse toute origine aux dépens des éléments de la glande.

Diamare (un des auteurs dont le nom, avec celui de Laguesse et quelques autres, est particulièrement attaché aux travaux sur le pancréas)

admet, lui aussi, que les îlots dérivent de l'arbre glandulaire. Mais pour lui ces formations vivent ensuite une vie complètement indépendante et fonctionnent définitivement comme glandules à secrétion interne (1899).

A de telles idées les adhésions deviennent désormais de plus en plus nombreuses, tandis que les recherches se multiplient, corroborées par l'expérimentation des physiologistes. — Il ne rentre point dans le cadre de la présente étude d'analyser ces travaux qui aboutirent, on le sait, à établir d'une manière solide la notion de la glande endocrine du pancréas, représentée par les îlots de Langerhans, et de son rôle dans la régulation des échanges d'hydrates de carbone au sein de l'organisme.

Grâce à l'étude des vertébrés inférieurs, divers auteurs apportent au problème la lumière de nouveaux faits d'observation. En 1896, Brachet avait, le premier, refusé aux deux ébauches pancréatiques une valeur égale, et cru voir le pancréas dorsal formé de tubes pleins, tandis que le pancréas ventral était composé de tubes creux. En 1898 Giannelli considère, chez les sauriens, l'ébauche dorsale comme seule appelée à former des îlots. Orru Efisio attribue aux îlots (chez la même classe) une double origine: lymphoïde chez l'embryon, mais épithéliale chez l'adulte (1899). Glas, en 1900, considère, chez les ophidiens, l'extrémité splénique du pancréas comme représentant tout ou partie d'un

bourgeon „liéno-pancréatique“ dont les amas pleins donneraient le tissu de la rate. Laguesse enfin, en 1901, voit chez la vipère, comme l'avait vu aussi Giannelli, l'ébauche dorsale du pancréas donner naissance presque d'emblée, à son extrémité, à une véritable glande endocrine; il rapporte que, jusqu'à l'âge adulte, la région juxta-splénique reste particulièrement riche en gros îlots; quant à l'ébauche ventrale, primitivement pauvre en îlots ou totalement dépourvue de telles formations, elle en contient plus tard, plus petits, il est vrai, et en plus petit nombre.

Cependant l'histogénèse du pancréas et particulièrement de la glande endocrine demeure, malgré tout, une question vouée aux controverses; en 1899 Renaut, apporte l'autorité de son appui aux théories de Laguesse; il voit des „pseudo-follicules“ naître des tubules chez l'embryon. Pearce (1903), Küster (1904) estiment avec lui que les îlots naissent par bourgeonnement de l'épithélium pancréatique, pour s'individualiser et s'isoler complètement dans la suite. — A la même époque, Diamare, Rennie, puis Helly en 1905, font entendre un son de cloche à peu près équivalent.

Au contraire Dale (1904), Curtis et Gellé (1905) adhèrent sans restriction aux théories de Laguesse, comportant non seulement l'origine épithéliale des îlots, mais encore leur retour ultérieur aux acini sous forme de „balancement“ cyclique. Gentes, Kantorowicz, Orru Efisio les

acceptent, eux aussi, pourtant avec quelques réserves; avant eux Perdrigeat et Tribondeau Tschassownikow, Schmidt, Gutmann, Karakascheff avaient admis seulement une partie du cycle évolutif. En 1904, Bœhm adhérait à son tour aux idées de Laguesse; quant à Sauerbeck, rapportant l'assertion de Lewaschew selon laquelle il existe des formes de transition entre acini et îlots, il l'interprétait par une persistance d'image embryonnaire, par une union anormalement durable de l'îlot et de sa matrice épithéliale.

Contre cette phalange d'auteurs, Oppel, en 1900, avait fait des îlots des organes ancestraux, dont l'évolution n'aurait laissé en partage aux vertébrés que des formations résiduelles, noyées au sein d'un tissu exocrine plus récent dans la phylogenèse. Mankowsky, lui, voyait leur structure varier incessamment, et les considérait comme des organes éphémères. Quant à von Hansemann, en 1901, il déclarait sans ambiguité que les îlots de Langerhans naissent aux dépens du mésoderme.

Un an après, Lombroso affirme que les îlots concourent à la sécrétion externe, opinion qu'en 1905 adopte à son tour Reitmann. En 1906, Swale Vincent et Thompson distinguent, en dehors des cellules à zymogène, deux sortes de tissu Langerhansien: le tissu „leptochrome" des îlots ordinaires et le tissu „bathychrome" représenté par des éléments isolés ou associés en petites masses plasmodiales; ces auteurs admettent le passage

d'acini à îlots; un an plus tard les mêmes auteurs établissent de nouveau les relations entre le parenchyme exocrine et la glande endocrine, et basent leur conviction sur l'examen de nombreuses espèces.

Laguesse entre temps n'avait point suspendu ses travaux sur le pancréas et, en 1908 et 1909, il publie des observations pratiquées chez l'homme, selon lesquelles les îlots, dans la majorité des cas, seraient en continuité avec les acini; et d'autres encore, selon lesquelles certains acini se présenteraient sous un aspect particulier, avec des cellules mallimitées et des grains spécialement colorables, acini qui sembleraient voués à la secrétion interne. L'année suivante, le maître Lillois apporte encore de nouveaux faits à l'appui de la première hypothèse

Avant ces publications avaient paru celle de Marrassini (1907) qui, lui aussi, assistait à la déconstruction d'acini en faveur d'îlots, la provoquait même expérimentalement, et celles de Nerlich (1907), de Lydia Dewitt (1906) qui acceptaient la théorie de la continuité, chez l'animal adulte, des deux parenchymes.

Vers la même époque Giannelli revient sur l'électivité spéciale des îlots par rapport à l'ébauche pancréatique dorsale; Weichselbaum et Kyrte s'accordent, à la suite de leurs recherches chez l'homme, pour appuyer les idées de Pearce et de Küster, et affirment que les îlots, nés du parenchyme glandulaire, acquièrent par la suite une

totale indépendance. Rennie conteste, lui aussi, la théorie du balancement et discute les arguments en faveur de cette théorie que fournit l'expérimentation; Pensa, Visentini, Herxheimer complètent le groupe des irréductibles de l'école de Pearce et de Küster.

C'est encore en 1909 que Claude apporte des images nouvelles en faveur de l'origine mésodermique du tissu endocrine, plus spécialement des „cellules troubles". Mais un an plus tard, Laguesse, en prenant pour objet le pigeon, croit y trouver de nouvelles preuves en faveur de sa théorie du balancement, et Mironescu, qui étudie l'histogénèse du pancréas humain, ne conteste pas l'origine des îlots aux dépens de bourgeons acineux ou canaliculaires, quoiqu'il prétende ne les voir apparaître qu'après le cinquième mois et ne jamais observer leur retour à l'état d'acini.

En 1911 et 1912 Laguesse inlassablement accumule des arguments en faveur de ses théories, tandis que Gellé leur apporte une confirmation sans réserve basée sur l'étude, chez l'homme et les mammifères, du pancréas en des conditions normales et pathologiques, et s'inscrit en faux de ce fait contre le récent travail d'Heiberg en faveur des conclusions de Pearce et de Diamare. Au contraire von Herwerden, à l'instar de ces derniers auteurs, révoque en doute la théorie du balancement, tout en acceptant l'origine acineuse des îlots. Cependant

Grinew croyait pouvoir considérer les îlots comme des acini en certain état fonctionnel ou en transformation régressive.

Quand enfin nous passons en revue les travaux produits en 1913, nous relevons principalement ceux de Retterer et de Lelièvre qui assimilent les îlots de Langerhans aux follicules clos tégumentaires, retour aux conceptions primitives — sans nier d'ailleurs leur origine épithéliale, — et qui croient assister à des phénomènes d'hématiformation par transformation des noyaux insulaires.

Les années de guerre ont entraîné l'assoupissement des activités scientifiques dirigées du côté de l'histogénèse pancréatique. Notons pourtant qu'en Italie Pensa publie, en 1917, sur le développement du pancréas chez les oiseaux, un important travail (précédé en 1914, par un mémoire de même ordre) dont il faut surtout retenir les conclusions suivantes: les îlots apparaissent plus précocement au niveau de l'ébauche pancréatique dorsale, sans qu'avec Giannelli on puisse affirmer que l'ébauche ventrale n'en produit point. Le stimulus à l'apparition du tissu insulaire semble résider dans la pénétration plus rapide du mésenchyme, et dans la vascularisation plus intense au niveau de l'ébauche dorsale.

Nous avons jugé nécessaire cet exposé historique pour qu'apparaisse nettement, au seuil de notre étude, l'obscurité relative qui règne encore sur

les questions essentielles du développement pancréatique, en particulier sur les rapports qui unissent la glande endocrine à la glande exocrine.

On verra que nos observations s'appliquent à une catégorie d'éléments épithéliaux qui certainement ont été apparentés par beaucoup d'auteurs au cellules insulaires. Par là-même nous effleurons, sans vouloir pour le moment faire davantage à cet égard, le problème de l'origine du tissu Langerhansien.

Nous estimons qu'il est logique, après avoir situé dans l'histoire les données de notre étude, de les situer à présent dans les faits et d'apporter ici une analyse des idées actuelles sur l'histogénèse des glandes pancréatiques exocrine et endocrine, analyse qui s'adressera essentiellement aux théories maîtresses, elles-mêmes synthétisées en des chapitres d'ensemble.

CHAPITRE II.

Les principales idées actuelles sur le rapport des glandes exocrine et endocrine dans le développement du pancréas.

Les différentes opinions émises, depuis les premiers travaux de Langerhans, sur le rapport des glandes exocrine et endocrine, nous semblent pouvoir prendre place sous deux chefs essentiels:

1° Les îlots et la glande exocrine ont une commune origine.

2° Les îlots naissent aux dépens du mésenchyme, la glande aux dépens de bourgeons épithéliaux.

La grande majorité des chercheurs qui ont abordé le problème s'est, depuis les travaux de Laguesse en 1893, ralliée à la première conception: mais sur l'évolution ultérieure du parenchyme Langerhansien, l'accord ne se maintient pas, et deux écoles se séparent:

L'une, sous l'influence des théories de Laguesse, admet que les îlots représentent des formations transitoires; que, nés des acinis, ils retournent aux acinis et que dès l'âge embryonnaire un incessant roulement fait ainsi muter, de l'une à l'autre forme, les éléments des deux glandes.

L'autre, à la suite de Pearce, de Küster, de Diamare, accepte la commune origine ontogénique des deux parenchymes, mais voit dans la glande endocrine une fois développée un organe indépendant, dont elle affirme la pérennité.

Nous allons résumer ces différentes théories. Par la suite, en interprétant les faits qui résultent de nos observations personnelles, nous verrons quel élément nouveau ils sont susceptibles d'apporter à la question, et nous aurons en même temps l'occasion de signaler divers autres travaux de détail.

Article I^er^. L'histogénèse du pancréas d'après Laguesse. L'origine épithéliale des îlots et leur balancement.

Ce sont les résultats des considérables recherches de Laguesse qu'il nous semble indispensable de résumer ici tout d'abord. C'est en effet Laguesse qui le premier, en 1893, mit au point la question de l'histogénèse du pancréas et en décrivit complètement, chez l'embryon de mouton, les diverses phases. C'est Laguesse encore qui, depuis cette époque, n'a cessé, par de multiples travaux, de compléter, pierre par pierre, l'édifice dont il avait posé les premières bases sérieuses.

Dans ses articles du *Journal de l'Anatomie* (1895 et 1896) Laguesse décrit comme suit le développement du pancréas.

On peut rapporter à cinq stades le développement de l'ébauche pancréatique.

Dans un **premier stade** l'ébauche pancréatique est à l'état de diverticule creux de l'intestin. L'ébauche pancréatique dorsale existe d'abord seule (embryon de 4 mm). La poche qu'elle constitue est destinée à se pédiculiser ultérieurement, et à se transformer en un simple tube creux, le canal de Santorini, qui s'atrophiera de bonne heure dans sa portion para-intestinale et se séparera ainsi de l'intestin. Secondairement se développe sur le conduit hépatique primitif, à son insertion, une double ébauche creuse (ébauche ventrale, embryon de 4 mm 5) qui, par fusion, donnera naissance au futur canal de Wirsung.

Les diverticules primitifs sont constitués par un épithélium simple de nature prismatique.

Le **deuxième stade** voit naître sur les diverticules primitifs, plus précocement sur le diverticule dorsal, les „cordons pancréatiques primitifs" constitués, chez l'embryon de 13 à 18 mm, par des cordons irréguliers, allongés, renflés par place, que Laguesse caractérise par l'expression de „cordons variqueux primitifs pleins". Ces cordons sont constitués par des cellules polyédriques assez régulières, à noyaux arrondis. Ils peuvent contracter entre eux des anastomoses, et former une sorte de réseau épithélial comme celui que constituent dans le foie embryonnaire les cordons de Remak. Les deux ébauches dorsale et ventrale restent encore séparées.

C'est à ce stade que déjà Laguesse distingue, parmi les cellules pancréatiques à protoplasme clair, peu colorable, d'autres éléments auxquels il donne le nom de „cellules troubles" en raison de leur aspect spécial, de leur colorabilité plus vive. Isolées ou groupées en petit nombre, ces „cellules troubles" sont considérées par Laguesse comme les devancières des cellules d'îlots.

Dans un **troisième stade** l'ébauche pancréatique passe, de l'état cordonal plein, à celui de „tubes pancréatiques primitifs". C'est chez l'embryon de 18 mm 5 qu'on observe déjà la transformation des cordons primitifs en tubes, toujours irréguliers, variqueux, moniliformes et anastomosés. Ces tubes, dits primitifs, ne montrent encore aucune différenciation en voies excrétrices et acini. Mais les extrémités libres de certains d'entre eux présentent des vésicules terminales renflées en cours de lobation. Des caryokinèses nombreuses attestent l'activité du développement de l'organe. Cependant les cellules troubles signalées par Laguesse au stade précédent apparaissent de plus en plus nombreuses et de mieux en mieux caractérisées. Leur forme globuleuse, leur protoplasme trouble plus intensément colorable que celui des autres éléments, leur noyau plus gros, plus riche en chromatine, leur situation fréquente en „bordure" à l'instar des cellules délomorphes des glandes fundiques permettent, d'après Laguesse, de les identifier aisément. Par leur réunion ces cel-

lules aboutissent à la constitution „d'îlots de Langerhans primaires" que LAGUESSE définit dans les termes suivants: ce sont des formations épithéliales dérivées de bourgeons pleins spéciaux, différenciés sur la paroi des tubes pancréatiques primitifs.

Ces îlots primaires, dit LAGUESSE, ressemblent fort, pas l'aspect et la structure de leurs cellules constitutives, aux îlots de l'adulte. On les voit se souder parfois en nombre considérable pour édifier des îlots composés vraiment énormes par rapport au reste de l'organe. — Dès, l'origine, ces îlots reçoivent une vascularisation abondante.

C'est dans un **quatrième stade** qu'apparaissent les premières cavités secrétantes, reconnaissables déjà nettement chez l'embryon de 65 mm. Ces cavités naissent, soit au niveau de l'extrémité des culs-de-sac des tubes primitifs, soit au niveau de bourgeons collatéraux. On les reconnaît à la forme et à la disposition de leurs éléments qui, pyramidaux, à noyau émigré vers la base cellulaire, s'ordonnent radiairement autour d'une lumière centrale. A ce point du développement glandulaire sont déjà parfaitement visibles, au sein de ces utricules primaires, les cellules centro-acineuses dont Laguesse a affirmé et montré par ailleurs l'origine épithéliale aux dépens de la même souche cellulaire d'où naissent aussi cellules acineuses et cellules troubles d'îlots.

A la suite de ces processus débute le **cinquième et dernier stade** du développement de la glande. La différenciation des tubes primitifs en canaux excréteurs et cavités secrétantes prend fin. Mais comme alors l'épithélium, ayant perdu ses caractères d'indifférence primordiale, ne possède plus de ce fait la faculté de former, au moyen de bourgeons indifférents, de nouvelles cavités et de nouveaux îlots, un autre phénomène intervient à cette fin. Les cavités secrétantes grossissent et, par division et par lobation se mettent à proliférer. Nous n'avons pas à entrer ici dans le détail de cette évolution, puisque seuls les îlots, de par leur origine, nous intéressent particulièrement et que nous ne faisons que rapporter en quelque sorte leur développement à celui du reste de la glande. Disons seulement qu'à cette division et à cette lobation les cellules dites „centro-acineuses" prennent une part active, et qu'elles se comportent comme des éléments doués, par leur motilité propre, d'une manière de faculté architecturale.

Cependant quelle a été, d'après l'auteur, la destinée des îlots primaires ? Ils ont cessé de se former chez l'embryon de 90 mm, et tandis qu'un petit nombre d'entre eux ont ensuite persisté, soit à l'état d'îlots, soit à l'état d'acini en lesquels ils se sont changés, la majeure partie a disparu par régression. Leurs cellules subissent une véritable fonte et leurs noyaux, pycnotiques, dé-

formés, anguleux, sont expulsés par la voie des canaux primitifs.

Il faut donc qu'une dernière génération d'îlots se substitue à cette première génération éphémère, et Laguesse leur attribue la qualification d',,îlots secondaires" par opposition aux précédents.

Peu après l'apparition des premières cavités secrétantes, on voit en effet un certain nombre d'entre elles (embryons de 87 à 95 mm) encore petites donner naissance à leur tour à des îlots secondaires.

Ainsi nés de la transformation des premiers acini, ces organes montrent la même tendance à s'agglomérer en massifs composés que Laguesse avait signalée chez les îlots primaires. En se fusionnant, ils emprisonnent des vaisseaux, lesquels deviennent tortueux et perméables; de la sorte se forme une sorte de glomérule de capillaires pelotonnés, comme déjà, en 1882, Kühne et Lea en avaient signalé.

Les cellules secrétantes, au moment où elles subissent la transformation en cellules insulaires, se gonflent, s'arrondissent; le noyau, de périphérique, devient central, et les nucléoles diminuent de volume; quant aux grains de sécrétion (zymogène) ils s'éparpillent dans le corps cellulaire, perdent leur réfringence, deviennent plus petits, moins colorables, plus flous, enfin disparaissent, tandis que la protoplasme de l'élément nouveau-né acquiert avec des propriétés de coloration particu-

lière (éosinophilie marquée) l'aspect trouble de la cellule endocrine.

Quel sort l'auteur assigne-t-il aux îlots ainsi formés? Dès le stade de développement correspondant à l'embryon de 11 mm 5, certains d'entre eux apparaissent comme flétris, en régression; parfois leurs éléments semblent réunis en un syncitium; leurs noyaux ont des dimensions variables, et des cellules centro-acineuses y apparaissent. Bref, il s'opère aux dépens de l'îlot considéré une reconstruction d'acinus; les cellules reprennent la forme pyramidale caractéristique et la disposition radiée autour d'une lumière réapparue.

De ces observations, Laguesse déduit sa „Théorie du balancement": „par une sorte de balancement régulier, toute cavité secrétante, après avoir fourni un certain nombre de fois une secrétion externe, se transformerait temporairement en îlot plein endocrine, et déverserait alors dans les vaisseaux une secrétion interne; puis elle renaîtrait à l'état primitif et recommencerait indéfiniment à parcourir le même cycle".

Il ne nous reste plus, pour terminer cet exposé, qu'à signaler les „îlots à hématies" décrits par Laguesse[1] comme des îlots au centre desquels ont apparu d'abord quelques globules rouges, puis d'autres de plus en plus nombreux, en sorte que l'organe peut se trouver réduit à une simple coque de cellules troubles renfermant un amas d'hématies,

ou même à une poche sanguine limitée par un simple „propria". Ces images peuvent être offertes par les îlots primaires aussi bien que par les îlots secondaires.

Laguesse ne donne d'ailleurs qu'une interprétation assez imprécise de ces „îlots à hématies": la sécrétion interne aurait une action sur le globule rouge de laquelle résulteraient des produits nécessaires à l'organisme; les hématies, grâce à leur motilité propre, pourraient en certains cas aller au devant de la combinaison.

Nous aurons, dans la suite de ce mémoire, l'occasion de signaler au sujet des îlots à hématies une interprétation plus récente de Retterer et Lelièvre.

Nous en avons fini avec l'exposé des théories de Laguesse sur la genèse des îlots. Abordons celui des autres hypothèses formulées à leur sujet.

Article II. — Les théories de l'origine épithéliale et de la pérennité des îlots.

Nous avons déjà eu l'occasion, au cours du chapitre historique qui précède notre étude, de citer dans l'ordre chronologique les auteurs qui, d'accord avec Laguesse quant au premier développement des îlots, s'écartent de lui au sujet de l'évolution ultérieure de la glande endocrine. Ces auteurs sont nombreux; il ne peut être question

d'étudier ni d'analyser en détail les travaux produits par chacun d'eux, ainsi que nous l'avons fait à propos des recherches et théories de Laguesse; ces dernières ont en effet servi de point de départ et de base à la plupart des investigations ultérieures.

Relatons seulement les plus importants mémoires. Nommons Renaut qui sépare une fois pour toutes de l'arbre glandulaire les îlots arrivés à terme, et ne laisse en continuité avec les acini que ceux qui ont subi un arrêt dans leur développement; nommons Diamare qui partage le même point de vue; Pearce qui, chez le fœtus humain, ne voit apparaître les îlots qu'après le stade de 54 mm sous forme de bourgeons nés sur les tubes pancréatiques (tubular processes); pour cet auteur les „cellules troubles" représentent seulement des éléments à éosinophilie spécialement marquée qui se préparent à la caryokinèse; par contre, chez l'embryon de 115 à 130 mm, les îlots se trouveraient déjà presque tous isolés, par étirement et rupture de leur pédicule d'attache sur les tubes ou acini, et seraient destinés dès lors à mener une vie indépendante du parenchyme glandulaire. Mentionnons encore l'opinion analogue à la précédente de Küster qui, toujours chez l'homme, voit les îlots se développer vers la 14^{e} semaine par bourgeonnement des canaux, et se rendre complètement libres et indépendants de la 17^{e} à la 20^{e} semaine, plus abondants du reste chez le

fœtus âgé et chez le nouveau-né que chez l'adulte. — Nous pourrions citer enfin les travaux de Gibbes, d'Harris et Gow, d'Opie, de Giannelli, de bien d'autres..... qu'il nous suffise de savoir qu'ils s'identifient à peu près absolument à ceux que nous venons de résumer.

Article III. — Les théories de l'origine conjonctive des îlots.

Nous abordons à présent une hypothèse qui compte à vrai dire jusqu'ici un nombre bien limité de partisans.

Dès 1872, Schenk faisait dériver du mésoderme, non seulement les îlots de Langerhans, mais le pancréas tout entier; ne mentionnons que pour mémoire cette opinion périmée.

Plus près de nous v. Hansemann, en 1901, publie sur le pancréas un article qui renverse, en quelques lignes les notions jusqu'alors acquises au sujet de l'histogénèse de la glande endocrine.

Après un court exposé historique et une description sommaire de la structure des îlots, de leur vascularisation, etc... résultats d'une étude qui intéresse de très nombreuses espèces, von Hansemann aborde le problème de l'origine des îlots, et, en vérité, le résout un peu plus rapidement qu'on ne l'eût souhaité, en une demi page de texte. Comme le fait Laguesse dans la

„*Revue d'Histologie*“, citons textuellement le passage essentiel de l'article en question:

„Les îlots ne se présentent qu'assez tardivement dans le pancréas quand les parties constitutives de la glande ont déjà atteint un grand développement. Mais alors on peut se convaincre qu'ils se développent aux dépens d'une condensation cellulaire du stroma, tout à fait indépendamment des cellules glandulaires. Les vaisseaux sont tout d'abord des capillaires ordinaires, qui s'élargissent plus tard seulement. Les cellules qui les bordent ont le caractère de cellules conjonctives fœtales et ne deviennent riches en protoplasme qu'au moment où les vaisseaux s'ordonnent en glomérules. Je me suis également convaincu ici, sur les coupes en série, que les îlots ne sont pas en continuité avec le parenchyme glandulaire. Je pense par conséquent que les îlots sont d'origine mésenchymateuse, et que leurs cellules bordantes ont atteint un degré de perfectionnement assez analogue à celui des périthéliums de maints territoires vasculaires, ou encore à celui de l'épithélium des surrénales.“

A l'appui de cette rapide description V. Hansemann donne une figure peu précise et peu probante.

L'auteur termine son article par des considérations anatomo-pathologiques, et arrive à cette conclusion que „les modifications des îlots n'ont rien à faire avec le diabète“ assertion sans doute

audacieuse, mais que nous n'avons pas à discuter ici, et que „le diabète pancréatique peut apparaître sans altérations scléreuses des îlots."

En 1909, Claude se range ouvertement à son tour parmi les partisans de l'origine conjonctive des îlots.

Claude a examiné le pancréas d'un certain nombre d'embryons de moutons, surtout à des stades jeunes, et ses observations portent essentiellement sur l'origine des „cellules troubles" de Laguesse (stade des cordons pancréatiques pleins) et des îlots primaires (stade des tubes pancréatiques primaires indifférents).

Par la triple coloration de Prenant, Claude croit pouvoir montrer que les éléments dits „cellules troubles", alors qu'ils paraissent faire partie intégrante du cordon pancréatique ou du tube pancréatique, en sont en réalité séparés par de fines cloisons connectives teintes en vert par le vert lumière. Claude retrouve les images décrites par Laguesse sous forme de cellules troubles groupées en saillies verruqueuses le long des parois épithéliales, mais il n'admet pas comme évident qu'elles dérivent des éléments sous-jacents; en effet elles ne paraissent pas être le résultat d'un dédoublement transversal des cellules du tube (les mitoses de la paroi glandulaire ont un fuseau orienté parallèlement à l'axe de la lumière) et elles ne semblent pas provenir d'un élément de la paroi émigré; Claude n'a pas observé les images figurées

par Helly en 1906, et qui consistent en la formation d'une cellule trouble par condensation du protoplasme autour du noyau de certains éléments, avec modifications corrélatives dudit noyau.

Par contre Claude a observé, dit-il, tous les intermédiaires entre les cellules du tissu conjonctif et les premières formations Langerhansiennes en contact avec les tubes glandulaires. Il a vu des noyaux, appartenant le plus souvent à la „propria", s'entourer d'une mince zône de protoplasme trouble; primitivement cette future cellule d'îlot est fusiforme, avec un noyau qui possède encore les caractères d'un noyau du conjonctif, et elle s'applique contre la paroi du tube pancréatique; à cet élément unique succède bientôt, — probablement du fait de la division amitotique du corpuscule primitif, — une sorte de syncitium à 4, 5 éléments et plus; la masse ainsi formée fait de plus en plus saillie à l'extérieur du tube, tandis qu'elle s'insinue du côté opposé entre les cellules épithéliales de la glande, en atteignant parfois la lumière. L'état syncitial disparaît ensuite. Les îlots s'organisent en un massif vraiment épithélial dont les éléments, désormais bien individualisés, se multiplient mitotiquement. Claude ne se prononce que d'une manière vague et rapide sur la non-existence des formes de transition entre acini et îlots secondaires. Mais, entre les cellules troubles primaires et la paroi de tubes primitifs, il a observé la persistance et la continuité de la membrane

basale. — Il donne des images assez précises à l'appui de ces affirmations.

L'auteur a reconnu l'existence, chez les embryons de 6 à 10 cm, de petites masses syncitiales troubles, nées sur place dans le stroma conjonctif, loin de tout épithélium glandulaire.

Claude enfin adopte l'hypothèse d'un mode d'involution particulière des îlots; et, tandis que Laguesse fait dégénérer les îlots primaires et retourner aux acinis les îlots secondaires, il croit au retour du tissu endocrine à l'état conjonctif par une sorte de „précollagénisation", puis de „collagénisation" des éléments de l'îlot, parfois à la suite d'une renaissance de l'îlot à l'état syncitial.

A la suite et à la fin de ces travaux aux conclusions diverses, nous devons signaler, nous semble-t-il, l'ancienne opinion d'Oppel qui s'écarte des unes et des autres. Oppel ne voit-il pas, dans le tissu Langerhansien, le résidu phylogénétique d'un pancréas primitif purement endocrine, dont la glande exocrine est apparue plus tard dans l'évolution ?

Oppel à vrai dire ne prononce pas la provenance mésenchymateuse de cette glande primitive. — Mais il la voit totalement indépendante, par son origine, de l'organe glandulaire exocrine.

CHAPITRE III.

Recherches personnelles.

Article Ier. — Matériel. Technique.

C'est l'embryon du porc que nous avons utilisé principalement pour nos recherches.

Ce matériel n'est pas exempt d'inconvénients; les organes sont petits et difficiles à bien fixer; mais les portées sont nombreuses et permettent ainsi, pour un même objet, de varier à l'extrême les fixations employées.

Nous avons pu en général prélever le pancréas isolément, sauf chez les très jeunes embryons où nous avons dû procéder à une fixation en masse.

Les pièces nous ont été livrées dans un parfait état de fraîcheur.

Nous avons eu recours à de nombreux liquides fixateurs:

Liquide de Bouin.

Liquide de Zenker.

Sublimé acétique.

et à un certain nombre de mélanges, où était introduit l'acide phosphotungstique en solution aqueuse diluée. (Monsieur le Professeur Bouin nous a inspiré récemment l'utilisation de ce corps dans les mélanges fixateurs, et des premiers résultats tout

à fait remarquables ont déjà été obtenus, en ce qui concerne la mise en évidence des mitochondries, par notre collègue Monsieur Benoit, Chef de Laboratoire à l'institut d'Histologie) et dont les plus heureux, en ce qui nous concerne, ont été les suivants:

Liquide A:	acide picrique	80 p.
	formol	10
Acide phosphotungstique à 1 %		10
Liquide B:	Bichromate de potasse	80 p.
	formol	10
Acide phosphotungstique à 1 %		10
Liquide C:	Bichromate de potasse	80 p.
	sublimé	10
Acide phosphotungstique à 1 %		10

Grâce à la puissante action précipitante de l'acide phosphotungstique, nous avons pu réussir la coloration des formations ergastoplasmiques d'une manière précise et complète, particulièrement à l'aide du liquide A, à l'emploi duquel sont dues la plupart de nos observations originales.

Dans le groupe des fixateurs courants, le Zenker formol nous a donné des résultats favorables et constants.

Nous n'avons, d'autre part, négligé aucune méthode de coloration. Nous aurons l'occasion, dans la suite de notre exposé, d'indiquer la technique suivie à propos de chaque point spécial. Disons seulement sans tarder davantage le fréquent emploi que nous avons fait de l'hématoxyline ferrique, méthode qui, en matière de recherches cytolo-

giques, ne peut jamais perdre ses droits incontestables à une place de choix.

Nous avons étudié les stades suivants du développement embryonnaire:

Embryon A — 65 mm
B — 74 mm
B' — 78 mm
C — 115 mm
D — 130 mm
D' — 135 mm

Nous avons examiné en outre, à titre de documentation accessoire, quelques pancréas d'embryons d'autres mammifères: Cheval — Chauve-souris — Homme.

Article II. — Exposé des faits.

1° Embryon A (65 mm).

Nous ne nous arrêterons pas longuement à ce stade qui ne nous a pas fourni des préparations aussi nombreuses et aussi nettes que les stades suivants.

Nous considérons néanmoins comme indispensable de suivre l'ordre chronologique du développement, quitte à préciser, à la lumière de nos observations ultérieures, les notions que nous a fournies le pancréas de cet embryon.

Ce qui nous a frappé dès la première inspection de nos préparations (fixation Zenker formol, coloration hématoxyline ferrique-éosine), c'est le nombre extraordinaire de noyaux, fortement colorés en noir par la laque ferrique d'hématoxyline, tantôt

arrondis, tantôt irréguliers, variables aussi par leurs dimensions, qui parsemaient le champ de la préparation.

Notre première impression fût qu'il s'agissait là de noyaux en pycnose de cellules épithéliales.

Cependant l'étude à un fort grossissement des divers stades ne confirmait pas une telle opinion. Voici quels renseignements il fournit dans le cas particulier:

Le pancréas examiné se montre au stade correspondant au stade 3 de Laguesse, c'est-à-dire à celui des tubes pancréatiques primitifs.

Les corpuscules considérés sont situés tantôt parmi les éléments des tubes pancréatiques, tantôt dans les espaces mésenchymateux intertubulaires. Leur nombre est particulièrement considérable en certaines plages de l'organe, qui apparaissent ainsi plus sombres, tandis que d'autres en sont presque complètement dépourvues.

L'on constate d'autre part, parmi les cellules épithéliales, de nombreux éléments à corps protoplasmique globuleux, à noyau fortement coloré, qui correspondent en tous points par l'aspect et par la situation aux „cellules troubles" de Laguesse.

Or, certains de ces corpuscules d'aspect pyknotique naissent manifestement dans les cellules troubles dont il semble que le noyau subit une condensation, tandis que le protoplasme de la cellule acquiert une éosinophilie plus marquée.

L'examen des stades ultérieurs éclaire ces premières observations.

2° Embryons B et B' (74 et 78 mm).

Nous nous arrêterons plus longuement à ce stade, parce qu'il nous a fourni, avec des préparations nombreuses, des images précises, et aussi parce qu'il correspond à un point particulièrement intéressant du développement. En effet les tubes pancréatiques primitifs commencent alors à peine, en se dilatant à leurs extrémités, et en fournissant des diverticules latéraux, à donner naissance aux premières cavités secrétantes; en d'autres termes nous assistons à la période de transition entre les stades 3 et 4 de LAGUESSE.

Nous devons par conséquent nous attendre à découvrir un nombre considérable de „cellules troubles" et „d'îlots primaires" dont certains déjà régressent, et à assister par ailleurs au développement des premiers „îlots secondaires". Disons de suite que nos prévisions en ce sens ont été déçues.

Mais les résultats de l'observation changent singulièrement avec la technique utilisée, et il est indispensable, en raison de ces différences fondamentales, d'établir des divisions nettes entre les diverses méthodes.

Si l'on examine tout d'abord les préparations traitées par les méthodes ordinaires, l'on constate qu'après l'emploi, comme fixateur, du liquide de ZENKER, la double coloration hématoxyline-éosine

met assez mal en évidence les „cellules troubles“. Pourtant il est possible de distinguer de place en place, parmi les cellules tubulaires pancréatiques, des éléments dont le noyau semble plus riche en chromatine et dont le protoplasme, d'aspect trouble, se montre teinté en rouge, violacé foncé.

Ces éléments occupent, par rapport à l'épithélium du tube, la situation qu'ont indiquée Laguesse et de nombreux auteurs, c'est-à-dire que tantôt ils apparaissent en bordure, à l'instar des cellules délomorphes de glandes fundiques, tantôt, et plus souvent encore, ils montrent une tendance à s'enfoncer légèrement en coin entre les cellules voisines.

En de nombreux cas, nous insistons sur ce point, il est assez malaisé de distinguer les cellules troubles des autres éléments, surtout lorsque la coloration de l'ensemble est intense. Mais ce qui ne laisse aucune incertitude, c'est que jamais, au stade que nous considérons, l'on ne voit les cellules troubles se grouper en amas considérables sans interposition de cellules tubulaires normales. Certes un assez grand nombre d'éléments voisins, dans un tube ou dans un bourgeon épithélial, peuvent subir simultanément la transformation en cellules troubles; mais, chez l'embryon de 74 à 78 mm, l'on n'assiste pas plus à la genèse „d'îlots primaires“ que chez l'embryon de 65 mm.

Or, de deux choses l'une: ou bien les cellules en question correspondent effectivement aux „cel-

lules troubles" de Laguesse; mais l'on ne constate pas, au sein du parenchyme pancréatique, l'existence d'îlots composés de telles cellules; ou bien elles représentent une variété particulière d'éléments différents des cellules troubles: et, dans ce cas, l'on se pose la question de savoir où sont, dans la glande, les vraies cellules troubles, où sont les vrais îlots.

Quant aux corpuscules fortement colorés que nous signalions précédemment, certes, nous les retrouvons ici, mais dans des conditions de netteté beaucoup moins frappante qu'au stade antérieur, et sous l'aspect banal de noyaux denses, homogènes, pyknotiques, disséminés en nombre variable parmi les cellules tubulaires, parfois aussi dans le stroma conjonctif.

Si enfin l'on recherche, dans la préparation considérée, des images conformes à celles indiquées par Laguesse et par d'autres auteurs comme représentatives d'îlots secondaires, l'on est obligé — quel que soit le nombre des coupes en série examiné — d'admettre leur absence. Il est vrai qu'un tel fait peut être interprété comme chose normale au stade généralement précoce que l'on envisage, puisque les premières cavités secrétantes, ainsi que nous l'avons mentionné plus haut, commencent alors à peine à s'organiser.

Telles sont les indications préliminaires que fournit, après fixation par le liquide de Zenker, l'emploi d'une méthode banale de coloration.

Cette même méthode utilisée pour le même objet, mais après fixation au liquide B, par exemple, donne des renseignements quelque peu différents. Les „cellules troubles", en effet, apparaissent avec une remarquable netteté. Tandis que, dans le cas précédent, leur protoplasme se montrait coloré en un rouge-violacé d'un ton souvent à peine plus foncé, d'un aspect souvent à peine plus trouble que celui des éléments voisins, ici, au contraire, on les voit se détacher en rose vif sur le rose pâle des tubes épithéliaux auxquels elles appartiennent. Leur forme fréquemment irrégulière peut être imputée à la qualité imparfaite de la fixation; cependant elles donnent l'impression, dans la plupart des cas, de rompre leurs rapports avec les cellules voisines. Tantôt leur corps protoplasmique devient globuleux, et leur noyau tend à acquérir une situation centrale, tantôt elles s'amincissent en une sorte de fuseau, dont une extrémité fait hernie hors de la propria.

En d'autres termes l'on constate la présence. parmi les éléments normaux de l'arbre glandulaire, de cellules spéciales manifestement issues de ces éléments normaux et caractérisées par leur forme irrégulière, par leur situation atypique, par la chromaticité souvent particulière de leur noyau, enfin et surtout par les réactions colorantes de leur cytoplasme

Le nombre de ces cellules dans un même tube est extrêmement variable. Le plus souvent on les

rencontre isolées, entourées de cellules normales; par ailleurs deux ou trois d'entre elles, ou même davantage, peuvent figurer juxtaposées sur l'image de section transversale d'un tube pancréatique. Mais jamais, quelle que soit leur abondance relative par rapport à une plage glandulaire de quelque étendue, on ne les voit s'assembler en groupes, en îlots indépendants des tubes pancréatiques.

Ce que l'on distingue comme amas cellulaires particuliers, dans les espaces conjonctifs de la glande, ce sont des ganglions sympathiques microscopiques, composés d'un nombre variable de jeunes cellules nerveuses, ganglions auxquels aboutit toujours un petit faisceau nerveux, mais qu'à un examen superficiel l'on serait tenté, en vérité, de confondre avec des îlots de Langerhans primaires. Quant aux îlots secondaires, rien encore, dans les préparations examinées, ne permet de mentionner leur existence.

Il nous reste, à propos de la préparation en cours de description, à indiquer la forme qu'y revêtent les corpuscules pseudo-nucléaires signalés précédemment. A leur sujet nous ne pouvons rien rapporter de plus que dans le cas de la préparation précédente, c'est-à-dire qu'ils apparaissent peu distincts et peu frappants, sous la forme de noyaux plus au moins nombreux colorés en masse par l'hémalun.

Après ces observations préliminaires, indispensables pour montrer l'importance primordiale de

la technique employée et la diversité possible des résultats selon la technique, ainsi que pour permettre de superposer, aux faits qui précèdent, ceux qui vont suivre, il nous est permis d'aborder, avec une étude plus précise, le fond même de nos recherches.

Les premières images caractéristiques nous ont été fournies par l'emploi de l'hématoxyline ferrique de HEIDENHAIN après fixation au formol picrique additionné d'acide phosphotungstique (liquide A).

Le pancréas de l'embryon de 78 mm examiné dans ces conditions est riche en troublantes images cytologiques.

Tout d'abord on retrouve, disséminés, soit au sein du stroma conjonctif de l'organe, soit parmi les éléments des tubes primitifs épithéliaux, ces corpuscules vivement colorés par l'hématoxyline qui déjà apparaissaient nombreux chez l'embryon de 65 mm; ici leur importance numérique est fort variable selon les régions glandulaires considérées; discrètement répartis en certaines zones, ils deviennent, au contraire, en d'autres points, si abondants, qu'ils arrivent à masquer les tubes pancréatiques et à combler presque complètement les espaces conjonctifs intertubulaires.

Quand on pratique à un grossissement suffisant l'examen de la préparation, on constate que les corpuscules en question semblent naître au sein des cellules de la glande, pour être éliminés ensuite dans le tissu interstitiel.

Leurs dimensions et leur forme sont assez variables; la moyenne d'entre eux présente des contours arrondis et des dimensions un peu supérieures à celles du noyau des cellules épithéliales; quelques uns sont plus petits, beaucoup au contraire plus gros encore, avec une surface irrégulièrement anguleuse.

On ne distingue, au sein de la masse chromophile qui les constitue, aucun détail d'organisation structurale.

La première impression, nous le répétons, que provoque l'aspect d'une telle préparation, c'est qu'une quantité de noyaux sont en pycnose au sein de la glande et que, peut-être, il s'agit d'un processus de régression intensive des premiers îlots de Langerhans tel que celui décrit par Laguesse.

L'examen, à l'aide d'un objectif à immersion, des éléments épithéliaux, entraîne, nous allons le voir, des conclusions toutes différentes et fort inattendues.

En effet l'on constate qu'à la partie basale de certaines cellules des tubes pancréatiques, parfois, mais plus rarement, dans la région sus-nucléaire, apparaît un semis de fines granulations extrêmement avides d'hématoxyline.

Ce semis, d'abord discret, forme une sorte de liséré sombre qui souligne le pôle externe du noyau, cependant que ce dernier paraît gagner plus de substance chromatique et se colore un peu plus intensément.

A un stade à peu près équivalent le noyau peut apparaître entouré complètement par une mince auréole granuleuse.

Puis les granulations deviennent de plus en plus abondantes et progressivement remplissent complètement le corps cytoplasmique; encore distinctes les unes des autres, elles sont pourtant susceptibles, dès ce point de leur évolution, de confluer en masses plus ou moins considérables.

Enfin les granulations ainsi accumulées s'agglomèrent en un bloc semi-lunaire qui s'applique étroitement contre le noyau par sa partie concave; ce bloc commence à acquérir dès lors des caractères d'homogénéité apparente et de colorabilité semblables à celles des corpuscules isolés décrits plus haut.

Certaines cellules, à la place d'un croissant vivement coloré en noir intense par la laque ferrique d'hématoxyline (croissant dont la périphérie seule, en dehors et en dedans, laisse encore difficilement observer une structure granuleuse) montrent l'image d'une sorte de sphère creuse, évidemment obtenue par la confluence des deux cornes de la lunule, rejointes au pôle nucléaire opposé au point de développement originel du corps chromophile.

Enfin il semble constant que l'accroissement continu de cette écorce dense aboutisse à la formation d'un bloc volumineux et compact, et que le noyau dans ce processus subisse une sorte d'étouffement progressif.

Du reste, à partir du moment où les granulations ont commencé à confluer en une masse bien perceptible, le noyau, jusqu'alors plus riche en chromatine, dans l'ensemble des cas, que celui des cellules normales, a paru reperdre peu à peu ce supplément de substance: les gros nucléoles multiples ont disparu, et la chromatine restante s'est condensée en un petit nucléole unique; à l'issue du phénomène, c'est une véritable caryolyse qui semble se produire; nous écrivons „qui semble", car le noyau est masqué à ce stade par l'accroissement concentrique du bloc chromatophile, et des réserves s'imposent quant au sort qu'il subit dans le cas particulier.

De même il est fort difficile d'enregistrer les modifications corrélatives dont le cytoplasme est le siège; en effet, à l'origine de la transformation que nous étudions, la cellule atteinte par le processus perd sa forme cylindrique ou pyramidale pour devenir plus globuleuse, ovoïde ou arrondie, et ainsi ne participe plus à la constitution de la lumière tubulaire. La masse périnucléaire ne tarde pas à envahir dans toute son étendue le corps protoplasmique modifié, et le masque d'une façon telle qu'il est à peu près impossible d'observer sa destinée.

Toujours est-il qu'en dernière analyse la cellule-mère du corpuscule formé est vouée à abandonner son tube d'origine et à laisser, en sa place, un espace libre, qui sera comblé ultérieurement, soit

par le regroupement des éléments épithéliaux normaux, soit par l'intervention d'un élément à noyau particulièrement clair qui semble identique à une des futures cellules centro-acineuses. Et tandis qu'on note la présence, dans les espaces inter-tubulaires, de nombreux corpuscules intensément colorés dont on comprend désormais l'origine, on observe également des fragments protoplasmiques vivement éosinophiles, parmi lesquels certains sont encore en rapport avec les éléments d'un tube pancréatique et qui, parfois, possèdent une forme régulièrement arrondie: n'est-il pas logique de voir en eux le résidu cytoplasmique d'éléments transformés selon le mode que nous venons d'indiquer ?

Nous venons de décrire un des aspects du phénomène; il en est d'autres.

En effet, le corpuscule intra-cellulaire ne se forme pas toujours contre le noyau dans les conditions de forme et de développement que nous avons signalées. Il peut, mais beaucoup plus rarement, apparaître au sein même du cytoplasme et demeurer à l'état d'un granule de dimensions inférieures à celles du corpuscule précédent, c'est-à-dire à peine égal au noyau vrai. En général il semble que la première apparition des grains avant leur agglomération terminale, se produise dans le voisinage immédiat du noyau; après ce premier stade on peut assister, ou bien à la constitution sur place du corps para-nucléaire affectant la forme

primitive d'un croissant, ou bien à la dispersion des granules dans tout le corps cytoplasmique, et à la formation secondaire d'un corps intraprotoplasmique plus ou moins développé.

Dans les différents cas le cytoplasme se rétracte, diminue de volume et finit par occuper une aire à peine plus considérable que celle du corpuscule qu'il renferme, ou simplement égale à cette dernière.

Quant au noyau, l'on assiste à son évolution plus nettement, lorsque le corps intra-cytoplasmique se forme à quelque distance, que dans le cas où par son développement au contact immédiat du noyau il finit par masquer ce dernier. L'on constate alors sa régression lente par une sorte de liquéfaction au sein du cytoplasme. La chromatine, particulièrement abondante, ainsi que nous l'avons déjà indiqué, au début du processus et revêtant la forme de nucléoles multiples de volume variable, diminue rapidement de quantité, tandis que les contours du noyau s'estompent et que sa substance paraît se mélanger à celle du résidu protoplasmique.

Dans certains cas, on éprouve l'impression que le processus n'est pas viable et que la „restitutio ad integrum" de la cellule primitivement vouée à cette transformation conclura le phénomène. On voit en effet, au sein du protoplasme de certains éléments moins déformés que dans le cas habituel, un bloc moins chromophile, moins volumineux et

qui peut parfois paraître à peine perceptible. Il s'agit vraisemblablement d'un retour à la substance protoplasmique d'un corpuscule développé selon le mode que nous connaissons.

Qu'advient-il dans le cas où le corpuscule évolue jusqu'à atteindre son total développement et jusqu'à remplir complètement le corps cytoplasmique — rétracté, il est vrai, et réduit dans son volume — de sa cellule originelle ?

Sitôt le processus arrivé à son terme (et il semble, à considérer la multiplicité des stades différents représentés dans un champ glandulaire limité, qu'il soit susceptible d'une évolution assez rapide) le corpuscule formé est destiné à abandonner ses rapports initiaux et à être rejeté hors du tube, du bourgeon ou de la cavité secrétante primitive où il a pris naissance.

Mais il ne constitue pas le seul vestige de sa cellule originelle; et même si l'on admet la fonte caryolytique du noyau, il doit subsister, de cette cellule, un résidu cytoplasmique. De fait, l'on constate la présence dans le tissu conjonctif, au voisinage des formations épithéliales de la glande, de fragments cytoplasmiques à réaction franchement acidophile, et ces fragments, fort proches par leur aspect et leurs réactions colorantes (disons-le sans plus tarder) des hématies visibles dans les capillaires, peuvent être considérés à juste titre comme les débris de transformations cellulaires récentes. — Il est d'ailleurs possible d'apercevoir

certains d'entre eux encore en place parmi les éléments normaux ou en cours d'évolution d'un tube pancréatique.

On serait tenté de croire — et nous avions primitivement adopté cette hypothèse — que l'élimination des produits terminaux de la transformation cellulaire s'accomplit en deux temps, et que le corpuscule d'une part, le résidu cytoplasmique d'autre part, abandonnent dans un ordre quelconque le foyer de leur élaboration. Une observation approfondie nous a montré qu'il n'en était rien et que, de la cellule transformée, le corpuscule chromophile représentait finalement le seul vestige visible. En apparence dépourvu alors de tout support cytoplasmique, le corpuscule en question est en réalité associé en quelque sorte au résidu du cytoplasme cellulaire, et l'on ne saurait interpréter la relation des deux substances, sinon en admettant un véritable et intime mélange. Toujours est-il que dans la suite le corps chromophile subit une diminution progressive de volume en rapport apparent avec une condensation de plus en plus accentuée. Et l'on constate alors la réapparition du cytoplasme, sous la forme première d'un mince liséré acidophile qui devient ultérieurement plus étendu et mieux visible.

A ce point de la transformation, il semble que l'on ait affaire à une sorte d'érythrocyte ou, pour mieux dire, dans la plupart des cas, à un érythrocyte bien caractérisé.

Certes un tel élément apparaît fréquemment déformé; mais les hématies intra-vasculaires le sont également, ce qui permet d'imputer à l'action du liquide fixateur l'aspect irrégulier en question. Il est rare d'ailleurs que ces pseudo-érythrocytes soient observés en période de repos, si l'on peut dire; et on assiste couramment à l'élimination, hors de leur substance, du corpuscule déjà fort réduit par rapport à son volume initial.

Il s'opère dans nombre de cas une fragmentation, un morcellement du faux noyau en fines particules destinées, ou bien à être rejetées au dehors, ou bien à subir une sorte de dissolution intra-protoplasmique; parfois des fragments homogènes assez considérables peuvent être aperçus en cours d'expulsion apparente à la périphérie de la cellule éosinophile qui tend alors à devenir plus allongée, voire même fusiforme, tandis que le corpuscule à éliminer occupe une des extrémités du fuseau.

Certains de nos résidus protoplasmiques arrivent à ne plus renfermer en leur sein que quelques rares et fins granules avides de laque ferrique, jusqu'à ce que le terme ultime de la transformation consiste en un élément absolument dépourvu de tout noyau ou de tout corps étranger, bref comparable, comme nous l'avons dit, à une hématie.

Nous venons de décrire dans son détail le troublant phénomène cytologique dont de nombreuses cellules pancréatiques sont le siège. Il importe de revenir maintenant à l'ensemble et de prendre

connaissance des altérations morphologiques que l'ébauche glandulaire subit de ce fait.

Comme nous l'avons déjà laissé entrevoir, plusieurs cellules voisines d'un même tube peuvent évoluer simultanément dans le sens indiqué. Il n'est pas rare, en certains points de l'organe, de voir des segments tubulaires assez étendus atteints dans leur totalité par le processus.

On observe alors de curieuses images et si, comme le cas est fréquent, les noyaux des cellules épithéliales ont presque complètement disparu, laissant la place à des corpuscules intensément colorés, on serait tenté de croire — étant donné que d'autre part les cellules se déforment et que le tube perd son ordonnance régulière — qu'il s'agit là de phénomènes de dégénérescence massive de certaines parties de la glande embryonnaire, avec pycnose des noyaux. La question se pose d'une façon d'autant plus pressante que des dégénérescences vraies de tubes glandulaires, avec condensation de la substance nucléaire et cytolyse, paraissent se produire en certains points de la périphérie de la glande: nous reviendrons plus loin sur ce point.

Aux différentes observations qui précèdent, nous avons encore apporté le contrôle de colorations spécifiques par la méthode d'Altmann, après fixation aux liquides B ou C.

Disons tout de suite que les résultats enregistrés ci-dessus ont reçu, de ce fait, à la fois une confirmation et un complément de précision.

Confirmation, tout d'abord, au point de vue de l'ensemble des phénomènes morphologiques décrits.

Complément de précision, en outre, en ce qui concerne la nature de ces phénomènes et leur aspect cytologique.

L'emploi de la double coloration: fuchsine d'Altmann, bleu de toluidine (par la méthode d'Altmann modifiée selon les indications d'Harry Kull) permet en effet de différencier, avec exactitude, dans les cellules en voie de transformation, le noyau d'une part, le corps paranucléaire de l'autre. Le premier est coloré en bleu, le second en rouge vif. Et l'on assiste aussi, mais d'une manière plus saisissante, à la même apparition intracytoplasmique de nombreux grains fuchsinophiles d'une grande finesse, grains qui s'agglomèrent plus tard en un corpuscule également fuchsinophile.

Tandis que, par l'emploi de l'hématoxyline ferrique, ce dernier se colore intensément en masse, au contraire la méthode d'Altmann permet d'y discerner, jusqu'à un point avancé de sa formation, une structure finement granuleuse, et de même les formes en croissants pleins, en anneaux, révélées par la méthode au fer, sont remplacées ici par des images microscopiquement identiques, mais cytologiquement plus disséquées; ces images montrent l'existence de très fines granulations fuchsinophiles réunies en amas denses, tandis que le restant du protoplasme, mal apparent dans

les précédentes préparations, est occupé ici par un semis plus épars de granules de même nature.

Le corpuscule intra-cytoplasmique formé ne perd sa structure granuleuse et ne devient homogène, quoique toujours vivement fuchsinophile, qu'après sa complète évolution, et il est rare que son élimination hors du tube pancréatique originel ne se produise pas aussitôt: soit vers le tissu conjonctif intertubulaire, soit aussi parfois vers la lumière du tube.

Quant au résidu cytoplasmique, il apparaît ici, très peu visible en raison de sa coloration d'un jaune rosé fort pâle; mais on le retrouve avec les mêmes caractères de forme et de localisation dans le voisinage immédiat de son tube d'origine, ou même encore parmi les éléments de ce tube.

3° Embryons C, D et D'.

Nous associons dans une commune étude les pancréas de trois embryons plus âgés, pancréas qui, malgré le point un peu différent de leur évolution, nous ont — comme ceux des embryons B et B' — fourni des renseignements sensiblement analogues.

Chez ces nouveaux objets nous avons dépassé le stade 4 de Laguesse. La glande a acquis déjà un volume considérable, et des lobules, plus exactement des lobulins, s'y individualisent, nettement séparés par des travées conjonctives plus ou moins épaisses.

Des cavités secrétantes nombreuses et parfois de dimensions considérables apparaissent, et les phénomènes de division et de lobation aboutissant à la constitution d'acini typiques sont actifs et bien visibles. Dans ces derniers, les cellules pyramidales très hautes et très étroites, à limites indistinctes, se prêtent mal à l'étude cytologique.

Dès l'examen au faible grossissement, il est visible que le processus que nous avons décrit plus haut a peu diminué de fréquence. En de nombreux points l'on discerne, dans les préparations colorées à l'hématoxyline ferrique, un semis de corpuscules comparables à ceux qu'il nous a déjà été donné de signaler. De même qu'aux stades précédents, très nombreux et groupés dans certaines parties de la glande ou des lobules primitifs, ces corpuscules sont fort rares en d'autres régions.

L'étude des coupes au fort grossissement ne nous enseigne aucun détail nouveau quant à l'origine et à la formation intra-cellulaire des corpuscules. La même série de phénomènes est nettement perceptible. Il est pourtant un fait qui nous frappe, c'est que l'importance numérique des cellules en transformation, par rapport aux corpuscules libres, paraît sensiblement moins grande que dans nos préparations précédentes.

Ce fait peut être imputé soit à un ralentissement général du processus, d'où résultent la diminution des évolutions cellulaires en cours et la persistance momentanée des corpuscules para-nucléaires an-

térieurement formés, soit à un rythme accéléré du cycle évolutif particulier à chaque cellule, d'où fréquence plus grande des stades terminaux. Nous penchons délibérément vers la première explication et nul doute que l'examen ultérieur de pancréas plus évolués encore ne nous montre la raréfaction progressive des phénomènes en question.

En un point d'une de nos préparations, une véritable inondation de débris protoplasmiques éosinophiles et de corpuscules hématéinophiles est observable dans le tissu conjonctif interglandulaire, entre des acini primaires dont l'aspect est normal. Il est vraisemblable qu'il s'agit dans un tel cas de la fonte massive de tubes ou de cavités secrétantes, survenue en un stade un peu antérieur.

Quoi qu'il en soit, si, chez ces embryons, les cellules homologues des cellules troubles persistent parmi les autres éléments, si, d'autre part, leur réunion en îlots apparaît également inexistante, nous avons vainement cherché par ailleurs des formations qui pussent passer à nos yeux pour des îlots secondaires. — Du moins nous refusons nous, jusqu'à nouvel ordre, à considérer comme tels des bourgeons d'aspect plasmodial, plus ou moins dépendants des cavités à zymogène et que, dans la plupart des cas, il était facile de reconnaître (en suivant la série des coupes) comme la surface de section tangentielle de quelque acinus, ou d'un canal excréteur.

Par contre, le nombre des ganglions sympathiques est devenu considérable et l'on ne peut que s'étonner de la fréquence, au milieu des ramifications de l'arbre glandulaire, de ces formations aux jeunes cellules nombreuses et caractéristiques, et de leurs rapports souvent étroits avec le parenchyme pancréatique.

4° Embryons d'autres mammifères.

Nous avons contrôlé les résultats qui précèdent par l'examen de pancréas prélevés chez des embryons humains à différents stades, chez un embryon de cheval de 32 cm, etc... Nous avons enregistré des résultats superposables à ceux qui viennent d'être relatés.

5° Rapports des faits observés avec l'histogénèse du pancréas, particulièrement des îlots endocrines

Avant d'entreprendre un nouveau chapitre de ce mémoire et de nous demander quelle est la signification morphologique et fonctionnelle des phénomènes que nous avons décrits, il nous faut les rattacher à l'évolution du pancréas en général et aux notions acquises jusqu'à présent sur cette évolution.

D'abord, il nous semble hors de doute que les éléments qui sont le siège des transformations indiquées correspondent, dans les préparations colorées par les méthodes ordinaires, aux cellules à

protoplasme éosinophile si bien mises en évidence par la fixation préalable au liquide B.

De deux cas l'un: ou bien la cellule éosinophile possède un noyau à structure normale, simplement un peu plus riche en chromatine, un peu plus coloré qu'à l'ordinaire, et il s'agit alors d'une cellule pancréatique au début du processus transformatif, c'est-à-dire d'un élément où commencent à se différencier les grains fuchsinophiles; ou bien le même élément, plus éosinophile encore, contient un noyau irrégulier, condensé, coloré en masse: alors on a affaire à une cellule au terme du cycle d'évolution, et le noyau en question n'est qu'un corps pseudo-nucléaire, le noyau vrai a disparu. Entre les deux formes existent, bien entendu, de multiples intermédiaires que la coloration banale ne permet pas d'identifier.

La comparaison établie entre les diverses préparations, nous sommes fondés maintenant à avancer cette opinion que les éléments qui font l'objet de notre étude représentent bien les cellules troubles de Laguesse, ou qu'en tous cas une grande partie de nos cellules pancréatiques atypiques correspondent auxdites cellules troubles. En effet elles répondent pleinement par leurs caractères de forme et d'aspect — tout au moins à un stade précoce de leur transformation — aux éléments décrits par Laguesse, réobservés par de nombreux auteurs et considérés par eux comme les premiers représentants des cellules d'îlots. Nous

n'avons jamais rencontré d'éléments différents qui pussent, par opposition à ceux que nous avons décrits, passer à nos yeux pour les véritables cellules troubles.

Il est un point sur lequel nous nous accordons avec Laguesse, comme avec Diamare, Pearce, Küster et tous les partisans de l'origine épithéliale des îlots: à savoir que les cellules troubles ne sont autre chose que des cellules pancréatiques modifiées. Et nous nous éloignons à cet égard de Claude, qui a cru voir les cellules troubles naître aux dépens des éléments du mésoderme.

Par contre nous nous séparons nettement de ces différents auteurs en ce qui concerne les rapports qui, pour eux, lient les cellules troubles aux îlots.

Nous n'avons jamais observé d'îlots formés de cellules troubles; ces éléments peuvent être plus ou moins abondants dans un même cordon ou tube primitif et constituer même, par leur juxtaposition, une part relativement importante d'un segment donné de parenchyme pancréatique; mais le plus souvent ils apparaissent isolés, disséminés parmi les cellules épithéliales. Et jamais, dans les espaces conjonctifs de la glande, on ne rencontre, seules ou groupées, de cellules de cette espèce avant qu'elles aient atteint le terme de leur évolution.

Il est pourtant une catégorie d'éléments, dont on constate la présence parmi les tubes glandulaires sous forme d'amas importants, — à laquelle

peuvent être comparées certaines formes de cellules troubles, autrement dit certaines cellules pancréatiques à un stade déterminé de leur transformation: nous voulons parler de ces ganglions plus ou moins volumineux qui remplissent littéralement, en certains points de l'ébauche glandulaire, les interstices compris entre les cordons ou les tubes épithéliaux. Les cellules ganglionnaires en effet, bien que leur protoplasme soit peu abondant, leur noyau volumineux et clair, ressemblent un peu par les réactions colorantes de ce protoplasme à quelques unes d'entre nos cellules pancréatiques en cours d'évolution. Nous ne faisons du reste ce rapprochement que pour écarter toute comparaison plus étroite.

Après avoir fixé l'identité des éléments qui nous ont occupé, nous devons nous poser la question de savoir quelle interprétation, outre celle des cellules troubles, ont pu donner à leur sujet les auteurs qui les ont observés. — Nous écartons en effet l'hypothèse de leur seule présence chez le porc: nos observations chez d'autres espèces nous ont permis de nous assurer de la généralité de leur existence.

Nous avons vu plus haut que Laguesse voue à la disparition par dégénérescence la plus grande part des îlots primaires et que, pour cet auteur, les cellules de ces îlots subissent des transformations régressives par cytolyse protoplasmique et pyknose du noyau. Les débris qui résultent de

ces transformations seraient éliminés tantôt en dehors de tubes, tantôt et plus fréquemment par la voie des tubes primitifs, et l'on constaterait la présence en ces points de fragments nucléaires anguleux, déformés, colorés en masse.

N'y a-t-il pas là un rappel du phénomène qui a attiré notre attention ? Les noyaux pyknotiques de Laguesse ne représentent-ils pas des corpuscules de formation intra-cellulaire ? C'est une question à laquelle il est malaisé de répondre sans avoir sous les yeux des préparations correspondant aux espèces et aux stades étudiés par Laguesse.

Mais d'autres auteurs semblent avoir noté la présence, au sein de la glande, d'éléments particuliers, différents des cellules pancréatiques, différents d'ailleurs aussi des cellules insulaires; c'est ainsi que Swale Vincent et Thompson, comme nous avons déjà eu l'occasion de l'indiquer, reconnaissent l'existence d'un tissu dit „bathychrome" représenté par des éléments répartis isolément dans le parenchyme glandulaire et qu'ils opposent au tissu „leptochrome" des îlots véritables. Nous avons des raisons d'admettre que tissu „bathychrome" et „cellules troubles" ne représentent qu'une seule et même variété.

Nous rappelons également que Helly a observé dans certaines cellules de l'ébauche pancréatique une transformation consistant en une condensation du protoplasme, transformation qu'il attribue du reste à la genèse des éléments insulaires.

Van Herwerden (1912) reconnaît, lui aussi, l'existence dans le pancréas, outre les cellules d'îlots normales, de cellules plus grandes, granuleuses, à noyau souvent pyknotique, qui nous semblent propres à susciter la même comparaison.

Concluons donc que les cellules troubles, vues par tous les auteurs et considérées par la plupart d'entre eux comme les premières représentantes du tissu endocrine, ne nous semblent entretenir avec ce tissu aucune relation de parenté et constituent seulement des formes de différenciation particulière à des cellules épithéliales de l'arbre glandulaire.

Il nous reste à éclairer dans la mesure du possible la nature de cette différenciation: c'est ce qui va faire l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE IV.

Interprétation des faits.

Article 1er. — Le Chrondriolithe.

Nous venons de voir, aux divers stades de l'évolution embryonnaire du pancréas, certaines cellules de la glande se modifier, acquérir des caractères particuliers d'aspect et de structure; nous avons assisté à la formation, au sein de ces éléments, d'un corpuscule résultant de la fusion de nombreux granules intra-protoplasmiques, puis à l'expulsion de ce corpuscule, supporté par le reliquat du cytoplasme originel.

Quelle est la signification de ce phénomène?

Ce que nous devons dès l'abord affirmer, c'est la nature mitochondriale des granulations que nous avons vu apparaître au sein de la cellule.

Ces granulations, en effet, présentent un aspect caractéristique; elles sont plus fines que les grains de secrétion, elles sont plus nombreuses et le point d'élection de leur apparition est la région péri-nucléaire, plus particulièrement la région basale de la cellule.

D'autre part leurs réactions colorantes ne laissent aucun doute sur leur nature.

De fait les fixateurs acides, comme le liquide de Zenker, dissolvent au moins partiellement les granules mitochondriaux; dans ces conditions le protoplasme des cellules troubles présente simplement une réaction intermédiaire entre l'acidophilie et la basophilie (coloration rouge-violacée foncée par l'hématoxyline-éosine).

Au contraire les colorations électives, après fixations spéciales, permettent de mettre en évidence les mitochondries avec leurs caractères habituels.

L'emploi de l'hématoxyline au fer, après fixation au liquide de Bouin modifié (liquide A) nous a offert, comme nous l'avons montré, la possibilité de colorer en noir intense les granulations des cellules troubles. Quant à la fuchsine d'Altmann, elle teint en rose vif les mêmes granulations, permettant, après fixation au liquide de Regaud additionné d'acide phosphotungstique, de les différencier avec une extrême précision.

Il s'agit donc bien, à n'en pas douter, de granulations mitochondriales.

En ce qui concerne le bloc chromophile, qui résulte de la fusion de ces grains, il possède évidemment la même nature; et s'il reste parfaitement visible après fixation au Zenker formol, c'est que son homogénéité et sa densité lui permettent de résister, mieux que ne le font les grains élémentaires, à l'action des acides; c'est que peut-être aussi ses caractères chimiques ont légèrement changé durant son évolution.

Franchement basophile dans la plupart des cas, avide d'hématoxyline, et teint en noir intense par la laque ferrique de Heidenhain, notre corpuscule, au contraire, prend une coloration d'un rose franc par la méthode d'Altmann.

Si l'on modifie cette méthode selon le procédé indiqué par Harry Kull et si l'on pratique la double coloration fuchsine-bleu de toluidine, on constate que la réaction colorante du corpuscule ne change pas et il est aisé de le distinguer du noyau des cellules pancréatiques, coloré en bleu. Dans les éléments en cours de transformation, le dualisme des attributs cellulaires ne fait alors aucun doute, et à côté du noyau teint en bleu, on note la présence du corpuscule teint en rose.

Nous nous croyons dès lors autorisé à attribuer au corpuscule, objet de notre attention, une dénomination qui nous dispense enfin des qualifications imprécises ou inexactes, et, puisqu'il naît de la fusion de granulations mitochondriales, à l'appeler désormais „chondriolithe".

Nous eussions volontiers été séduit par le terme de chondriosome. Mais ce vocable a été utilisé par plusieurs auteurs, tels que Meves, Policard, Rubaschkin, etc... pour désigner purement et simplement des formations mitochondriales élémentaires, grains ou bâtonnets. — L'expression que nous proposons a l'avantage d'appliquer à un fait nouveau une désignation nouvelle et de mettre en relief à la fois la nature du corpuscule

et son aspect de bloc massif, homogène, et souvent irrégulier.

Nous n'avons d'ailleurs pas résolu, de ce simple fait, le délicat problème de la signification physiologique de notre chondriolithe, de sa raison d'être, de sa destinée. Avant d'aborder cette question il nous faut au préalable nous efforcer de rattacher le chondriolithe aux formations de même nature décrites, jusqu'alors, dans la cellule pancréatique.

Article II. — Le chondriome dans les cellules pancréatiques.

Ce n'est point ici le lieu d'une revue détaillée sur „l'ergastoplasme", et nous n'avons pas l'intention de rappeler et d'analyser les innombrables travaux qui ont paru sur cette importante question; notre seul but est de montrer l'existence, dans les cellules pancréatiques, de formations qui expliquent et qui justifient l'origine du chondriolithe.

Depuis que Pflüger en 1869 a décrit dans la zone basale de certaines cellules glandulaires des stries dirigées selon la hauteur, que Kühne et Lea les ont observées in vivo et que R. Heidenhain les a isolées, les filaments ainsi découverts ont été l'objet des spéculations les plus approfondies. Pour Altmann, ils étaient des „filaments végétatifs" élaborateurs, issus des „bioblastes" dont il faisait l'unité élémentaire et vivante du cytoplasme. Pour Mouret (1895) ils représentaient

des filaments de „substance prézymogène“; pour Solger (1894) des „filaments spécialement individualisés“ de la „masse filaire“ protoplasmique, de même que les filaments végétatifs d'Altmann représentaient des chaînes de „granula“.

Vers cette époque les travaux de Bouin, de Ch. Garnier apportèrent une lumière nouvelle sur les formations paranucléaires; le terme d'„ergastoplasme“ fut créé par eux pour désigner filaments, granules, etc... qui se caractérisent par leur nature spéciale, leurs affinités chimiques particulières, et leur rôle actif dans les phénomènes intimes du métabolisme cellulaire.

En 1898 Prenant rattachait l'ergastoplasme au protoplasme supérieur, à l'élément actif, prépondérant, noble, de l'organisation cellulaire.

C'est cette même année que Benda, par une méthode particulière, mit en évidence dans le protoplasme de certaines cellules des granulations qu'il appela „mitochondries“ réunies souvent en chaînettes auxquelles il attribua la dénomination de „chondriomites“, tandis qu'Arnold isolait dans le cytoplasme des corpuscules ou „plasmosomes“ bien proches des formations ergastoplasmiques, et que plus tard encore, Richard Hertwig découvrait ses „chromidies“.

Toutes ces formations, d'après Van Der Stricht, Prenant et Bouin etc... méritent d'être rapportées à une seule et même différenciation cellulaire, et assimilées à l'ergastoplasme.

En ce qui concerne le sujet qui nous intéresse, c'est-à-dire la cellule pancréatique, les formations ergastoplasmiques sont signalées, dès 1899, dans sa région basale par Garnier, cependant que Macallum observe dans la région para-nucléaire une substance qu'il fait dériver de la chromatine et qu'il qualifie de „prézymogène, et que Mathews, chez de nombreux vertébrés, retrouve dans la même zone des fibrilles plus ou moins basophiles, qui seraient élaborées par le noyau et non pas élaboratrices, pour se détruire ensuite passivement et donner naissance aux grains (hylogénèse).

En 1898 Laguesse avait déjà, chez la salamandre, mis en évidence les filaments de la cellule pancréatique et cru constater que les grains de Cl. Bernard peuvent se différencier dans l'intérieur de ces fibrilles; en 1900, le même auteur, à la suite de Michaëlis arrive à colorer électivement et „in vivo" les mêmes filaments par le vert Janus: pour lui le paranucleus joue, chez les amphibiens, un rôle direct dans la genèse des ergastidions qui apparaîtraient au point de disparition du paranucleus dans le protoplasme.

Les mêmes formations fibrillaires de la zone basale sont étudiées, dans la cellule pancréatique par Renaut (1899), Tschassownikow (1901), Kamillo Schneider (1902), Launoy (1903—1904). Enfin, après de nombreuses observations de détail sur lesquelles nous passons, nous voyons

Mislawski, en 1913, revenir sur la question du chondriome de la cellule pancréatique, et révoquer en doute l'intervention directe des chondriomites dans la formation, à la suite de leur fragmentation, de grains de ségrégation, s'opposant ainsi à Hoven, Regaud, O. Schultze, Champy, etc... Enfin, plus récemment encore, Chaves étudie les transformations du chondriome pancréatique, durant les premières semaines qui suivent la naissance.

De ce résumé, retenons que la cellule pancréatique, dès qu'elle est apte à fonctionner en tant que cellule glandulaire séreuse, présente dans sa région basale une différenciation de formations ergastoplasmiques en rapport avec le processus d'élaboration des grains zymogéniques, formations composées de granulations disposées en filaments et identifiables aux mitochondries de Benda.

Article III. — La formation du chondriolithe est-elle en rapport avec un acte secrétoire ?

Possédant maintenant les éléments d'une discussion sur la signification physiologique du chondriolithe, demandons-nous si, dans le processus que nous avons observé, il ne faut pas voir un acte secrétoire précoce de la cellule pancréatique.

Il y a en effet, quelque analogie entre la genèse de notre chondriolithe et la formation d'un

„noyau vitellin“ telle qu'elle a été décrite chez les vertébrés inférieurs, phénomène en rapport avec l'activité glandulaire de la cellule.

Rappelons que le noyau vitellin décrit pour la première fois par La Valette St. Georges en 1867, reconnu dès lors par de nombreux auteurs, appelé par Nussbaum „Nebenkern“, homologué par Meves à l'idiosome des cellules spermatiques, et rangé par Henneguy dans la catégorie des „parasomes“, a été retrouvé depuis lors dans les cellules pancréatiques de multiples espèces. — Ogata (1883), Macallum (1891), Nicolaïdes (1889), Mouret (1895) Galeotti (1895), Giannelli et Giacomini (1896), Haagen (1897), Mathews (1899), Laguesse (1879, 1900, 1902), Tschassownikow (1901), Richter (1902), Renaut (1903), observent successivement des paranucleus chez les amphibiens, chez les poissons, chez les ophidiens.

Chez les mammifères, il est vrai, les parasomes se montrent avec moins d'évidence. — Nicolaïdes et Melissinos les signalent pourtant chez le chien; W. Carlier (1896) chez le hérisson; Giannelli (1898) admet leur existence, mais Mathews (1899) ne les voit que chez les amphibiens, quoiqu'il ait étudié toutes les classes, et Zimmermann (1898) ne les trouve pas chez l'homme. Mouret (1897), Ellenberger (1887), Kantorowicz (1899) les auraient rencontrés, mais exceptionnellement, chez certains mammifères, tandis que Tschassownikow (1901) les généralise à tous les vertébrés.

Quoi qu'il en soit, le parasome, tel qu'il a été décrit par de nombreux auteurs, en particulier par Laguesse (1900) présente des réactions qui le différencient quelque peu de notre chondriolithe; tandis que ce dernier prend franchement et évidemment les colorations nucléaires par les méthodes ordinaires, le parasome au contraire posséderait des affinités chimiques intermédiaires entre celles de la chromatine et celles du cytoplasme. — Il n'y a pas là du reste une objection de nature à écarter toute tentative de rapprochement, et le paranucleus (s'il faut, comme c'est vraisemblable, le rattacher aux formations ergastoplasmiques), doit présenter en réalité des réactions différentes selon les liquides fixateurs et colorants employés, tout comme le chondriome se comporte lui-même.

Lorsque d'autre part on considère l'origine du parasome, on constate entre les conceptions de certains auteurs à ce sujet et nos observations des analogies assez troublantes. Nous avons vu en effet le chondriolithe se former dans la plupart des cas au voisinage immédiat du noyau, contre lequel il s'applique étroitement en demi-lune ou même en anneau. D'autre part la chromatine nucléaire éprouve cependant de curieuses modifications quantitatives: abondante, au-delà de la normale, dès le début du processus, elle subit, tandis que le chondriolithe mûrit, si l'on peut dire, une réduction notable, entraînant une colora-

bilité moindre du noyau. Il semblerait donc que la chromatine eût participé jusqu'à un certain point, sinon à la formation du chondriolithe, du moins à sa maturation, à son „achèvement" chimique.

Or, dès 1881, Gaule faisait provenir le paranucleus du noyau; Ogata en 1883 considérait le parasome comme un „plasmosome", c'est-à-dire comme un nucléole, émigré hors du noyau, conception combattue par Platner et par Tschassownikow„ mais admise par Nicolaïdes et Melissinos, par Van Eecke (chez le chien); par Galeotti, et par Haagen. En 1886, Platner, et, en 1893—1894, Laguesse, avec la salamandre pour objet, se rangeaient à cet avis que le parasome naît par un processus de division inégale du noyau. En 1901, Vigier reprenait à son compte la thèse de l'émigration d'un nucléole aboutissant à la constitution d'un pyrénosome.

Il est vrai qu'à cette série d'auteurs, partisans de l'origine nucléaire du parasome, s'opposaient Kurt Muller, Eberth, partisans de l'origine protoplasmique pure, et jusqu'à un certain point Henneguy, défenseur d'une théorie mixte, selon laquelle certains parasomes seulement (dits pyrénosomes) proviennent du noyau généralement en cours de chromatolyse, tandis que d'autres (dits plasmosomes) proviennent du protoplasme.

Il est donc incontestable qu'entre les observations d'un certain nombre d'auteurs sur le rôle

du noyau dans la formation du parasome et les nôtres, il semble y avoir des relations au moins indirectes. Le chondriolithe naît de l'agrégation de granulations mitochondriales — et ici le processus rappelle la constitution du parasome selon GARNIER — mais il paraît s'incorporer d'autre part une certaine quantité de substance nucléaire pour arriver à son degré ultime de développement.

L'analogie prend fin quand l'on considère, d'un côté le rôle que les auteurs font généralement jouer dans la secrétion au paranucleus, de l'autre côté la destinée de notre chondriolithe. Qu'il s'agisse en effet, comme c'est le cas pour OGATA et ses partisans, de la fragmentation du parasome en grains; ou, comme pour PLATNER, GALEOTTI, LAGUESSE, de l'apport indirect au cytoplasme de matérieux destinés à former, soit les grains, soit l'ergastoplasme; ou enfin, comme pour GARNIER, d'une forme particulière de l'ergastoplasme lui-même, la plupart des auteurs s'accordent pour faire jouer au „Nebenkern" un rôle important dans l'élaboration des matériaux secrétés par la cellule.

Nous avons observé au contraire que le chondriolithe sitôt formé est éliminé, cependant que sa cellule d'origine a subi une forme particulière de régression.

Si donc nous admettions l'identité du chondriolithe et d'un „Nebenkern", il nous faudrait faire

intervenir, pour interpréter sa destinée, des explications hasardées et nébuleuses; il nous faudrait admettre que des cellules pancréatiques manifestent, aux stades les plus reculés de l'évolution ontogénique, une sorte de précocité physiologique, et accomplissent les premiers actes d'un cycle glandulaire, qui, en raison de l'inutilité et de l'inopportunité de ses effets, se trouve voué à l'avortement. De ce fait les éléments élus pour ces infructueuses tentatives seraient condamnés fatalement à disparaître. Il nous faudrait encore invoquer, en quelque manière, un rappel phylogénétique de certains phénomènes cytologiques d'ordre secrétoire en usage chez les vertébrés inférieurs

Il est vrai, d'autre part, que le même processus a cours, quoique à un degré progressivement moindre de fréquence, parmi les cellules à zymogène des premières cavités secrétantes. Comment appliquer à ces conditions nouvelles la théorie d'un avortement glandulaire dû à une différenciation trop précoce ?

Il faut noter en dernière analyse que le chondriolithe naît des mitochondries, au lieu de leur donner au contraire naissance d'une manière indirecte ou directe, comme dans le cas où le parasome se montre un agent de l'élaboration secrétoire.

Nous ne croyons donc pas que la genèse du chondriolithe corresponde à un phénomène glan-

dulaire plus ou moins précoce et atypique de la part de la cellule pancréatique, et que le chondriolithe-même puisse être assimilé en rien à un noyau vitellin.

Article IV. — La formation du chondriolithe correspond-elle à un phénomène de dégénérescence ?

Nous abordons l'examen d'une deuxième hypothèse plausible à propos des faits de notre observation.

Nous avons vu que la cellule soumise au processus formatif du chondriolithe semble vouée à la dégénérescence: le noyau subit une fonte caryolytique; puis le résidu protoplasmique est éliminé comme support persistant du corpuscule mitochondrial. Ainsi se créent dans la paroi des cavités de la glande, tubes ou acini primitifs, des pertes de substance qui peuvent être considérables quand la transformation intéresse plusieurs éléments voisins.

Nous avons constaté en certains cas qu'un tel processus pouvait atteindre la plupart des cellules d'une même portion tubulaire ou d'une même cavité secrétante, et qu'il était particulièrement intense (surtout à des stades relativement avancés) dans quelques régions de la périphérie de l'ébauche glandulaire.

Nous sommes donc amené à nous poser la question de savoir s'il ne s'agit pas là, tout simplement, de phénomènes de dégénérescence.

On peut concevoir, en effet, que la cellule pancrétique, possédant en puissance les matériaux protoplasmiques supérieurs qui assureront, plus tard, son fonctionnement physiologique, subisse une régression telle que ces matériaux aient à se rassembler pour être expulsés en bloc, et que la partie résiduelle du protoplasme, augmentée des produits de la fonte nucléaire, soit ultérieurement éliminée de son côté.

On peut admettre d'autre part que dans un organe glandulaire en cours d'accroissement actif, un certain nombre de cellules soient appelées à disparaître, voire même un certain nombre de tubes ou d'acini constitués, et qu'il s'opère ainsi des remaniements incessants destinés à aboutir à l'édification architecturale normale de la glande.

Ce qui se produit au cours de l'ostéogénèse correspondrait, en somme, à un principe général, à une loi constante de l'ontogénèse; le développement de tout organe serait l'œuvre de déconstructions et de reconstructions successives, plus ou moins importantes et plus ou moins limitées.

Il n'est même pas indispensable de faire intervenir cette conception d'ordre général pour fournir une explication plausible à des faits particuliers de l'ordre de ceux que nous avons étudiés. Des phénomènes de dégénérescence banale peuvent atteindre les éléments de la lignée germinative en voie de multiplication; ils représentent de même une possibilité partout où se produit une proliféra-

tion cellulaire active, et il semble que la disparition d'un certain nombre d'individus soit la rançon de l'accroissement de toute colonie organique.

Mais cette hypothèse d'une pure dégénérescence n'est pas sans soulever bien des objections.

Il convient d'abord d'écarter l'assimilation des phénomènes que nous avons décrits à une simple fonte granuleuse du cytoplasma, accompagnée de caryolyse et suivie de la formation d'un bloc résiduel de nature protoplasmique. Les granulations qui apparaissent au sein des cellules pancréatiques, s'y disséminent, puis s'y agglomèrent, sont bien des mitochondries. Leur aspect, leurs affinités tinctoriales, ne laissent aucun doute sur leur nature. S'il s'agit dans le cas qui nous occupe de phénomènes régressifs, au moins faut-il reconnaître qu'ils s'écartent considérablement des types classiques. L'apparition dans certains éléments d'un chondriome abondant, à un stade tel que les autres cellules sont encore physiologiquement inactives et ne présentent aucune différenciation ergastoplasmique, sort du cadre des faits de dégénérescence connus et souvent décrits. On est obligé, pour interpréter cette différenciation précoce et particulière dans le sens d'une régression ultérieure, d'admettre — ainsi que nous l'avons déjà indiqué — que la cellule disparaît seulement à la suite de ce „geste glandulaire", et précisément à cause de lui.

Mais si l'on considère alors la conclusion du phénomène, l'on ne peut que se montrer surpris du but de son évolution. On admet, à la rigueur, qu'il faille que les mitochondries aient, pour s'éliminer, recours à une coalescence agonique en un bloc compact, on comprend naturellement la fonte nucléaire; par contre on s'étonne de voir persister une petite masse cytoplasmique souvent déformée, il est vrai, mais homogène, fort saine en apparence, avide de colorants acides, et qui continue à servir de support au chondriolithe, jusqu'à ce que ce dernier abandonne le résidu cellulaire après fragmentation préalable, ou disparaisse par une sorte de résorption intraprotoplasmique.

On éprouve aussi de la peine à saisir l'opportunité de phénomènes dégénératifs nombreux à des stades très précoces du développement; on se demande en vérité si leur fréquence est bien en rapport avec les nécessités de l'évolution organique créatrice, et il paraît quelque peu paradoxal que le processus semble diminuer justement à l'époque où l'accroissement de la glande devient particulièrement important. N'avons nous pas en effet remarqué que chez l'embryon de 130 mm, alors que les cavités secrétantes présentent au plus haut degré les phénomènes de prolifération, de lobation, de division, les cellules troubles deviennent évidemment moins nombreuses ? C'est là du reste un fait d'observation générale, et tous

les auteurs qui ont signalé et étudié les cellules troubles ont constaté leur multiplicité dès les stades précoces de l'ontogénèse, et, au contraire, leur rareté relative à des périodes plus avancées.

En résumé, la complexité du phénomène, sa fréquence, son apparition rapide et son ralentissement prématuré nous laissent hésitant quant à l'hypothèse d'une dégénérescence, dont par ailleurs l'on pourrait éprouver une juste tendance à accepter la réalité.

Article V. — La genèse du chondriolithe correspond-elle à une hématiformation ?

Il nous reste à examiner une dernière hypothèse.

Ce n'est pas sans timidité que nous la formulons, alors que des preuves indiscutables nous font défaut pour l'appuyer avec fermeté. En attendant que l'avenir nous apporte de nouveaux documents pour ou contre cette idée, nous nous croyons, sur la foi de nos premières observations, autorisé à l'avancer sérieusement dès maintenant.

Nous avons eu l'occasion de montrer au cours de ce mémoire que la fin du processus caractérisé par la formation d'un chondriolithe est marquée par l'élimination de ce corpuscule et en même temps d'un résidu protoplasmique extrêmement éosinophile. Nous avons dit d'autre part qu'il est fréquent de voir le chondriolithe revêtir l'aspect d'un noyau pyknotique occupant encore le

résidu protoplasmique en question et d'assister à son élimination ultérieure.

Dans ces conditions nous nous sommes demandé si le résidu éosinophile du protoplasme de la cellule originelle ne représentait pas une hématie, et si, en fin de compte, ce ne pouvait pas être à des phénomènes d'hématopoièse que correspondissent les faits observés.

Certes nous posons du même coup une question qui dépasse le cadre restreint de notre étude, et atteint le problème de l'origine épithéliale des éléments figurés du sang. Admettre l'hypothèse que nous venons de formuler serait accepter — jusqu'à un certain point et sous certaines réserves — la conception de Retterer sur la genèse des corpuscules hématiques aux dépens des éléments épithéliaux. Nous écrivons: „sous certaines réserves", car cet auteur n'a pas abouti — en ce qui concerne particulièrement le pancréas — à des conclusions semblables aux nôtres. Le processus d'hématiformation qu'il a indiqué comme susceptible de se produire dans les îlots de Langerhans (mais non pas dans le parenchyme pancréatique) consiste en la transformation en globules rouges, non d'une partie du protoplasme, mais du noyau même des cellules endocrines.

Néanmoins il y a là une observation qui entraîne un rapprochement avec les nôtres; et nous regrettons que notre objet n'aît jamais offert à nos

investigations d',,îlot à hématies" qui nous permît de rechercher si les faits décrits par RETTERER n'avaient pas, avec nos propres constatations, un rapport étroit.

Mais il ne suffit pas, dans le cas qui nous occupe, d'admettre l'origine épithéliale des hématies. Encore faut-il identifier les phénomènes évolutifs, considérés jusqu'ici comme normaux au cours de l'érythropoièse, à ceux dont nous avons suivi le développement dans le pancréas.

Nous ne voulons ni ne pouvons revenir sur les innombrables travaux qu'a suscités l'érythropoièse; et d'ailleurs il ne peut s'agir de chercher à homologuer complètement les processus dont le pancréas embryonnaire est le siège, à ceux qu'offrent à étudier la moëlle osseuse ou le foie par exemple. — Il est évident à priori qu'une cellule épithéliale appartenant à une glande déterminée ne saurait se transformer en vue de la production d'une hématie comme se transformerait un élément appartenant à un organe de structure différente ou à un tissu différent.

Quoi qu'il en soit, nous retrouvons dans la littérature, à propos des processus normaux de l'érythropoièse, la mention de faits qui méritent d'être confrontés avec ceux que nous avons observés.

L'intervention et le rôle des mitochondries dans la genèse du globule rouge ont été montrés par de nombreux auteurs, parmi lesquels, il faut citer CIACCIO, COMES, GALATI, GIGLIO TOS, MAXIMOW,

Meves, Petrone, Schilling-Torgau, Schridde, etc. Parmi ces chercheurs le dernier fait jouer aux plastosomes qu'il décrit chez les érythroblastes un rôle prépondérant dans la genèse de l'hémoglobine. En tous cas il semble que la plupart des auteurs qui se sont occupés de la question aient vu le chondriome de la cellule-souche du globule rouge diminuer d'importance au fur et à mesure de l'apparition de l'hémoglobine.

Il est certain que dans le cas qui nous occupe les mitochondries, si hématopoièse il y a, possèdent une importance de premier ordre quant à la formation de l'hématie. Nous n'avons pas à revenir sur les faits que nous avons décrits. Rappelons seulement la véritable inondation mitochondriale qui se produit au sein de la cellule épithéliale, pour aboutir à la constitution d'un chondriolithe dont le volume tend à se réduire de plus en plus par une sorte de condensation à mesure que réapparaît le protoplasme qui le supporte.

Ce chondriolithe, nous le retrouvons finalement au sein d'un résidu protoplasmique vivement acidophile et nos figures montrent plusieurs images de ces éléments, comparables à des érythrocytes à noyau très condensé, tels qu'ils se présentent entre les tubes pancréatiques (ou, plus tard, entre les acini) et même dans la lumière des capillaires sanguins; de semblables éléments ne sont que rarement visibles dans les parties épithéliales de la glande où ils sont nés; et comme on n'aperçoit,

dans la plupart des cas, parmi les cellules des tubes ou des cavités secrétantes, comme produits transitoires du processus, que des chondriolithes apparemment dépourvus de toute gaîne cytoplasmique, on peut se demander s'il n'y a pas alors un mélange, si l'on peut dire, des deux substances, et si le résidu protoplasmique que nous avons vu se rétracter autour du noyau, au point où s'accumulait le chondriome, ne s'est pas incorporé en quelque sorte au bloc du chondriolithe pour reprendre ensuite, une fois élaboré, sa forme cellulaire et son indépendance. Il semble que la masse du chondriolithe diminue au cours de ce phénomène, car nous la retrouvons sensiblement moindre, une fois située au sein de son support acidophile, qu'elle n'apparaissait à la fin de sa formation in situ dans le tube pancréatique ou dans l'acinus. Encore pourrait-on faire intervenir, pour interpréter cet aspect, une condensation de plus en plus marquée du chondriolithe après son élimination.

Toujours est-il que le terme ultime du phénomène que nous avons observé est incontestablement représenté par un élément dont les dimensions, la forme, et les réactions colorantes sont étroitement comparables à celles d'une hématie.

Le chondriolithe, dont on observe fréquemment comme nous l'avons montré, la persistance momentanée au sein de cet élément, est destiné à disparaître. — Et ici interviennent des phénomènes superposables, pour leur compte, à certains

de ceux dont Weidenreich, Israël et Pappenheim, Arrigoni et d'autres auteurs ont montré la fréquence dans la transformation de l'érythrocyte en hématie. — Certains d'entre eux admettent la destruction intra-globulaire du noyau: or, n'avons nous pas assisté à une sorte d'éparpillement de la substance du chondriolithe, à un fin morcellement de ce corps à l'intérieur de son support ? Les granulations fortement colorables qui résultent de ce morcellement diminuent progressivement et en nombre et en volume, et finissent par disparaître comme si elles avaient subi une véritable dissolution intra-cytoplasmique. D'autres auteurs opinent en faveur de l'expulsion globale du noyau: c'est là un mode de transformation que nous avons également observé et il nous a fréquemment été donné de voir un chondriolithe (fort réduit il est vrai, par rapport à son volume initial, et dont on peut se demander s'il ne représente pas lui-même un résidu de fonte intra-globulaire) faire hernie de la façon la plus évidente en dehors du cytoplasme pour finalement l'abandonner complètement et subir alors une destinée qu'il est difficile de préciser dès à présent.

Nous sommes donc amené à attribuer au chondriolithe la valeur morphologique d'un noyau d'érythrocyte, à adopter, quant au mode de son expulsion, une théorie éclectique et à nous demander enfin, si, dans les phénomènes étudiés jusqu'alors

dans le cadre de l'hématopoièse, il ne s'est pas souvent agi, non de noyaux pyknotiques et intensément colorables, selon l'interprétation fournie à leur sujet dans la plupart des cas, mais de chondriolithes issus de transformations plus ou moins comparables à celles que nous avons décrites.

L'audace de cette hypothèse impose à sa suite l'expression d'une réserve dont nous entendons ne point nous départir, jusqu'à ce que de nouvelles recherches et des observations plus complètes permettent d'éclairer la question.

Toujours est-il qu'un fait subsiste: de la série de modifications cellulaires que nous avons étudiées résulte la formation d'un disque cytoplasmique très avide d'éosine, élément qui ne présente aucun caractère de dégénérescence. Ce disque cytoplasmique supporte un corpuscule de nature mitochondriale que nous avons appelé chondriolithe, et semble élaboré en quelque sorte par la substance-même de ce chondriolithe. Ultérieurement, le chondriolithe disparaît, soit par fragmentation et fonte intra-cytoplasmique, soit par expulsion, et il persiste un élément acidophile en lequel il est permis, jusqu'à plus ample informé, de voir une hématie.

Des pseudo-érythrocytes sont d'ailleurs fréquemment observables dans la lumière des capillaires, aux côtés de globules rouges en tous points identiques aux produits finals d'évolution de nos cellules pancréatiques.

Faut-il s'étonner outre mesure de constater dans le pancréas, glande apparentée phylogénétiquement au foie, comme ce dernier simple diverticule, à l'origine, du tube intestinal, des faits comparables à ceux dont le foie, pendant la vie embryonnaire est, à un plus haut degré, le siège ?

C'est donc à cette dernière hypothèse que nous nous rallions, sous les réserves que nous avons formulées, et en attendant que l'examen de nouveaux embryons, de nouvelles espèces et d'organes différents, nous apporte de complets éléments d'information à ce sujet.

CHAPITRE V.

Conclusions générales.

1° Les cellules troubles qui, dès les premiers stades du développement pancréatique, apparaissent parmi les cellules banales des cordons ou des tubes pancréatiques primitifs, et ont été interprétées par la généralité des auteurs comme les éléments primordiaux du tissu endocrine, ne semblent avoir avec les îlots de Langerhans aucun lien de parenté morphologique ou fonctionnelle.

2° Ces cellules ne se groupent jamais en amas qui puissent être considérés comme des „îlots primaires". Elles restent isolées, ou bien, quand elles se réunissent, conservent leurs rapports et leur situation normale dans le parenchyme glandulaire dont elles dérivent.

3° L'étude cytologique des „cellules troubles" permet de constater un ensemble de transformations dont ces éléments sont l'objet et qui paraissent ressortir à des phénomènes d'érythropoièse.

Ces transformations consistent:

a) En la différenciation, au sein du protoplasme, de nombreuses mitochondries qui se localisent avec élection dans la zone périnucléaire puis s'y agglomèrent en un bloc de plus en plus dense et

colorable, que nous désignons sous le nom de *chondriolithe.*

b) En la disparition du noyau, dont la substance paraît s'incorporer à la masse protoplasmico-chondriolithique.

c) En la mise en liberté, dans le tissu conjonctif, de ce corpuscule qui semble ensuite régénérer une nouvelle cellule vivement éosinophile et dépourvue de noyau.

d) En l'élimination du chondriolithe et en la persistance finale d'un élément identique, par son aspect, ses dimensions, ses réactions colorantes, aux hématies intra-vasculaires.

4° Le processus en question dont de très nombreux éléments de l'ébauche pancréatique sont le siège au stade de 78 mm (correspondant à un stade de transition entre les stades 3 et 4 de Laguesse) paraît subir dans la suite un ralentissement progressif. Il ne nous a pas été donné, jusqu'ici, d'assister à son évolution au-delà du stade de 135 mm.

Vu:

Nancy, le 15 Octobre 1919.

Le Président de la thèse,

ANCEL.

Vu:

Nancy, le 16 Octobre 1919.

Le Doyen,

E. MEYER.

Vu et permis d'imprimer:

Nancy, le 17 Octobre 1919.

Le Recteur de l'Académie,

Ch. ADAM.

Membre de l'Institut.

EXPLICATION DES FIGURES.

Planche I.

Figure 1. Bourgeon épithélial pancréatique chez un embryon de 65 mm.

C. t. : cellules troubles à divers stades évolutifs.

Ch. : Chondriolithe.

Fix. : Zenker formol. Color. : Hémat. ferrique — Fuchsine S.

Obj. Imm. 1 : 8 mm Spencer. Oc. 6 comp. Camera.

Figure 2. Tube pancréatique chez un embryon de 78 mm. Mêmes abréviations.

Fix. : Zenker formol. Color. : Glychémalun, éosine.

Obj. Imm. 1 : 8 Spencer. Oc. 6. comp. Camera.

Figure 3. Tube pancréatique chez un embryon de 78 mm. Mêmes abréviations.

Fix. : liquide B. Color. : Glychémalun, éosine.

Obj. Imm. 1 : 8 Spencer. Oc. 6 comp. Camera.

Figure 4. Même préparation, même grossissement que pour figure 3.

Un autre tube pancréatique, coupé transversalement. Mêmes abréviations, plus:

r. p. : résidu protoplasmique d'une métamorphose cellulaire, inclus dans une sorte de vacuole creusée parmi les éléments du tube.

On distingue en outre plusieurs noyaux clairs, comparables à ceux des futures cellules centro-acineuses et semblant appartenir à des éléments de remplacement.

Figure 5. Cavité secrétante primitive du pancréas chez un embryon de 135 mm. Plusieurs éléments voisins ont donné naissance à des chondriolithes encore en rapports avec l'acinus.

Fix. : Zenker formol. Color. : glychémalun, éosine.

Obj. imm. 1 : 8 Sp. Oc. 1. Camera.

Figure 6. Même préparation, même grossissement que pour figure 5.

Une autre cavité secrétante, en voie de lobation, dont de nombreuses cellules ont subi la métamorphose chondriolithique ; le même processus a intéressé la plupart des éléments d'un petit bourgeon voisin.

Figure 7. Même préparation, même grossissement que pour les 2 figures précédentes.

On voit, dans le voisinage de plusieurs cavités secrétantes, des éléments analogues à des érythrocytes, termes ultimes de métamorphoses de cellules glandulaires.

Planche II.

Figure 1. Tube pancréatique d'un embryon de 78 mm.

Les mitochondries commencent à apparaître dans trois cellules, dont l'une présente une couronne mitochondriale périnucléaire complète.

Fix. : Liquide A. Color. : Hémat. ferrique, éosine.

Obj. imm. Sp. 1 : 8, Oc. 12 comp. Camera.

Figures 2 à 7. Même préparation, même grossissement que ci-dessus.

Divers aspects de „cellules troubles" à différents stades de l'évolution mitochondriale. En 7, masse mitochondriale presque homogène, remplissant complètement le corps cellulaire.

Figures 8 à 13. Même préparation, même grossissement.
Fragmentation et disparition progressive du chondriolithe au sein de son support protoplasmique éosinophile. En 11, un bloc assez volumineux semble prêt à être éliminé en totalité.

Figure 14. Même préparation. Obj. imm. Sp. 1 : 8, Oc. 6 comp.
Capillaire du stroma conjonctif, à l'intérieur duquel sont visibles, outre plusieurs hématies, deux chondriolithes entourés par une marge étroite de protoplasma acidophile.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

1894 Altmann. Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. *Leipzig.* Veit.

1911 Arnold. The role of chondriosome in the cells of the Guinea-Pig's pancreas.. *Arch. Zellforsch. Bd.* 8.

1908 Arrigoni. Über die Metamorphose des Kernes der menschlichen Erythroblasten. *Folia Haemat.* VI.

1903 Benda. Die Mitochondria. *Ergeb. der Anat. und Entwick.* Bd. XII.

1898 Bouin (M. et P.). Sur la présence de filaments particuliers dans le protoplasme de la cellule mère du sac embryonnaire de liliacées. *Bibliogr. Anat.* Fasc. 1.

1898 Bouin (M. et P.). Sur la présence de formations ergastoplasmiques dans l'oocyte *d'Asterina Gibbosa. Bibliogr. Anat.* Fasc. 1.

1899 Bouin (M. et P.). Sur le développement de la cellule-mère du sac embryonnaire des liliacées, et, en particulier, sur l'évolution des formations ergastoplasmiques. *Arch. d'Anat. Microsc.* T. II.

1905 Bouin (P.). Ergastoplasme et mitochondries dans les cellules glandulaires séreuses. *C. R. de la Société de Biol.* Réunion de Nancy, 16 mai.

1905 Bouin (P.). Ergastoplasme, pseudochromosomes et mitochondries. *Arch. de Zool. Experiment.*

1896 Brachet. Recherches sur la développement du pancréas et du foie. *Journal de l'Anat. et de la Physiol.*

1897 Brachet. Sur le développement du pancréas et du foie de *l'Ammocœtes. Anat. Anz.* Bd. XIII.

1897 Brachet. Die Entwickelung und Histogenese der Leber und des Pankreas. *Ergebn. der Anat. und Entw.* Bd. VI.

1901 Brachet. Les îlots de Langerhans et la secrétion interne du pancréas. *Annales de la Société Médico-Chirurg. de Liège.*

1896 Carlier. On the Pancreas of the Hedgehog during hibernation. *Journal of Anat. and Phys.* V. XXX.

1911 Champy. Recherches sur l'absorption intestinale et le rôle des mitochondries dans l'absorption et la secrétion. *Arch. d'Anat. microscop.*

1918 Chaves. Sur l'évolution du chondriome de la cellule pancréatique depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte chez le lapin. *Bulletin de la Société Portugaise des sc. nat.* T. VIII.

1913 Ciaccio. Les plastosomes des éléments de la série hémoglobinique. *Folia Haemat.* Bd. XV.

1909 Claude. Sur l'origine et l'évolution des îlots de Langerhans chez l'embryon de mouton. *C. R. Assoc. des Anat.* Réunion de Nancy.

1919 Comes. Il condrioma e l'apparato dittiocondriale nei corpuscoli sanguigui dell' embrione dei mammiferi. *Arch. Ital. di Anat. e di Embr.* Vol. XVI.

1905 Curtis et Gellé. De l'importance des formes de transition acino-insulaires ou insulo-aciniques dans l'interprétation des lésions du pancréas diabétique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 10 juin.

1904 Dale. The „islets of Langerhans" of the pancreas. *Proc. of the Royal Soc.* London. Vol. LXXIII.

1905 Dale. On the „islets of Langerhans" in the pancreas. *Philosoph. transactions of the Royal Society*, London. Série B. Vol. CLXXXXVII.

1895 Diamare. I corpuscoli surrenali di Stannius ed i corpi del cavo addominale del Teleostei. *Bolletino della Societa di naturalisti i Napoli.*

1896 Diamare. Richerche intorno all'organo interrenale degli elasmobranchi ed ei corpuscoli di Stannius di Teleostei. *Memorie della Soc. Ital. della Scienze.* T. X.

1899 Diamare. Studii comparativi sulle isole di Langerhans del pancreas. *Journal international d'Anat.* T. XVI.

1899 Diamare. Sul valore anatomico et morfologico delle isole di Langerhans. *Anat. Anz.* Bd. XVI.

1901 Diamare. Cisti epitaliali nel cosidetto pancreas dei Petromizonti. *Rendic della 2a Assemb. dell' Unione Zoologica It. in Napoli. Monitore zool. Italiano anno XII.*

1905 Diamare. Studii comparativi sulle isole di Langerhans del pancreas. *Internat. Monatschrift für Anat. und Physiol.* Bd. XXII.

1894 Dieckhoff. Beiträge zur pathol. Anatomie des Pankreas mit besonderer Berücksichtigung der Diabetesfrage. *Med. Inaugural-Dissert.* Rostock.

1893 Dogiel. Zur Frage über die Ausführungsgänge des Pankreas des Menschen. *Arch. für Anat. und Entwick.*

1892 Ebert (C.) und Müller (K.). Untersuchungen über das Pankreas. *Zeitschr. f. wissensch. Zool.* Bd. LIII.

1872 v. Ebner. Über die Anfänge der Speichelgänge in den Alveolen der Speicheldrüsen. *Arch. für mikros. Anat.* Bd. VIII.

1899 v. Ebner. Kœlliker's Handbuch der Gewebelehre des Menschen.

1914 Galati. Osservazioni su alcune formazioni parablastiche e sulla struttura zonare negli eritrociti dei vertebrati. *Monitore zool. ital.* T. XXVI.

1895 Galeotti. Über die Granulationen in den Zellen. *Journal internat. d'Anatomie.* T. XII.

1897 Garnier (Ch.). Les „filaments basaux" des cellules glandulaires. *Bibliogr. anatom.*

1899 Garnier (Ch.). Contribution à l'étude de la structure et du fonctionnement des cellules glandulaires séreuses (Du rôle de l'ergastoplasme dans la secrétion) *Journal de l'Anat. et de la Physiol., et Thèse,* Nancy.

1899 Garnier (Ch.). De quelques détails cytologiques concernant les éléments séreux des glandes salivaires du rat. *Bibliogr. anatom.* T. VII.

1900 Garnier (Ch.). Considérations générales sur l'ergasto plasme, protoplasme supérieur des cellules glandulaires. La place qu'il doit occuper en pathologie cellulaire. *Journal de physiol. et de patholog. générale.* T. X.

1897 Garnier et Bouin. Sur la présence de granulations graisseuses dans les c. glandul. séreuses. *C. R. de la S. de Biologie.*

1880 Gaule. Kerntheilungen im Pankreas des Hundes. *Archiv für Anat. und Entwick. Anat. Abth.*

1881 Gaule. Kerne, Nebenkerne und Cytozoen. *Centralblatt f. die Med. Wissensch.*

1881 Gaule. Die Beziehungen der Cytozoen zu den Zellkernen. *Arch. für Anat. und Physiol. physiolog. Abth.*

1885 Gaule. Ueber die Bedeutung der Cytozoen für die Bedeutung der thierischen Zellen. *Tageblatt der Naturforscherver.* in Strassburg.

1901 Gellé. Ueber die Entwickelung der Langerhans'schen Inseln bei Wirbeltieren in normaler, experimentaler und pathologischer Hinsicht. *Ergeb. Anat. u. Entwick. Bd.* 20.

1901 Gentes. Morphologie et structure des îlots de Langerhans chez quelques mammifères. Evolution et signification des îlots en général. *Thèse,* Bordeaux.

1902 Gentes. Note sur les terminaisons nerveuses des îlots de Langerhans du pancréas. *C. R. de la Société de Biol.*

1902 Gentes. Ilots de Langerhans du pancréas du lion *C. R. de la Société de Biol.*

1900 Giacomini. Sul pancreas dei Petromizonti con particolare riguardo al pancreas di Petromizon marinus. *Verhandl. der Anat. Gesellschaft.*

1896 Giannelli et Giacomini. Ricerche istologiche sul tubo digerente dei Rettili 3° nota. *Communicazioni scientifiche della R. Accademia dei Fisiocritici di Siena.*

1898 Giannelli. Ricerche macroscopiche e microscopiche sul pancreas. *Atti della R. Accademia dei Fisiocritici di Siena.*

1898 Giannelli. Sullo sviluppo del pancreas nella Seps chalcides. *R. Accademia dei Fisiocritici nel Adunanza-Siena.*

1899 Giannelli. Sul modo di compotarsi dei condotti escretori del pancreas e del fegata negli Anfibii urodeli ed anuri. *R. Accad. dei Fisiocritici Siena.*

1899 Giannelli. Sullo disposizione degli accumuli di Langerhans nel pancreas degli Anfibii urodeli. *R. Accad. dei Fisiocr.*

1899 Giannelli. Sullo sviluppo del pancreas nella *Seps chalcides* con qualche accenno allo sviluppo del fegato e della milza. *Ricerche fatta nel laboratorio di Anatomia umana normale della R. universita di Roma.*

1899 Giannelli. Pancreas intra-epatico negli Anfibii urodeli. *Monitore zoolog. italiano.*

1900 Giannelli. Sul valore morfologico degli accumuli di Langerhans. *Atti d. R. Accad. dei Fisiocr. in Siena.* V. XII.

1900 Giannelli. Démonstration des îlots de Langerhans des mammifères. *Verh. der Anatom. Gesellsch. in Pavia.*

1901 Giannelli. Sullo sviluppo del pancreas e della ghiandole intraparietali del tubo digestivo negli Anfibii urodeli. *Monitore zool. ital. Anno XII.*

1902 Giannelli. Ricerche istologiche sul pancreas degli uccelli. *Monit. zool. ital. Anno XII.*

1907 Giannelli. Contributo allo studio dello sviluppo del pancreas nei mammiferi. *Accad. d. sc. med. di Ferrara.*

1911 Giannelli. Nuovo contributo allo studio dello sviluppo del pancreas nei mammiferi. *Atti. Accad. d. sc. med. e. nat. Ferrara.*

1884 Gibbes. On some points in the minute structure of the pancreas. *Quartery Journal of microscopical Science.* Vol. XXIV.

1896 Giglio Tos. E. La struttura e l'evoluzione dei corpuscoli rossi del sangue dei vertebrati. *Memor. R. Accad. Sc. Torino.* Idem : *nota preliminare, Anat. Anz.* Bd. XIII.

1900 Giglio Tos. E. Sui Granuli dei corpuscoli rossi. *An. Anzeiger* B. XVII.

1900 Glas. Ueber die Entwickelung der Milz bei *Tropidonotus Natrix. Sitzungsberg. der K. Akad. der Wissensch. zu Wien.*

1911 Grinew. Zur Frage über den Bau und die Funktion der Langerhans'schen Inseln. *Arch. sc. histol., publ. par Inst. Imp. méd. exp. St-Pétersbourg.*

1904 Gutmann. Beiträge zur Histologie des Pankreas *Virchow's. Arch. Bd. CLXXVII.*

1897 Haagen. Beiträge zur Kenntnis der Enstehung und Bedeutung des paranucleären Gebilde in den Pankreaszellen. *Inaug.-Dissert.*, Zürich.

1901 V. Hansemann. Ueber die Struktur und das Wesen der Gefässinseln des Pankreas. *Verhandl. d. deutsch. Pathol. Gesell.*

1894 Harris (V.) and Gow (W. S.). Note upon one or two points in the comparative Histology of the Pancreas. *The Journal of Physiology* V. XV.

1909 Heiberg. Die Inseln in der Bauchspeicheldrüse (Langerhans'sche Inseln), nebst kurzer Übersicht über andere neue Pankreasarbeiten. *Ergebn. Anat. u. Entw.* Bd. XIX.

1911 Heidenhain M. Plasma und Zelle, Jena.

1898 Helly. Beiträge zur Anatomie des Pankreas und seiner Ausführungsgänge. *Arch. für mikr. Anat.* Bd. LVI.

1905 Helly. Studien über Langerhans'sche Inseln. *Arch. f. mikrosk. Anatom. und Entw.* Bd. LXVII.

1894 Henneguy. Sur les parasomes ou prétendus noyaux accessoires. *C. R. de la société philomatique.*

1896 Henneguy. Leçons sur la cellule, Paris.

1908 Hertwig R. Über einige neue Probleme der Zellenlehre. *Arch. Zellforsch.* Bd. 1.

1912 von Herwerden. Über die Beziehungen der Langerhans'schen Inseln zum übrigen Pankreasgewebe. *Anat. Anz.* Bd. XXXXII.

1910 Hoven. Contribution à l'étude du fonctionnement des cellules glandulaires. Du rôle du chondriome dans la secrétion. *Anat. Anzeiger.*

1896 Israel. (O.) und Pappenheim (A.). Über die Entkernung der Säugethiererythroblasten. *Virchow's arch. für path. anat.* Bd. CXIV.

1899 Jarotsky. Über die Veränderungen in der Grösse und im Bau der Pankreaszellen bei einigen Arten der Inanition. *Virchow's archiv. für path. anat.* Bd. CLVI.

1899 Kantorowicz. Zur Histologie des Pankreas. *Vet. med. Inaugur.-Dissert. Giessen.*

1904 Karakascheff. Über das Verhalten der Langerhans-schen Inseln des Pankreas bei Diabetes mellitus' *Deutsch. Archiv für klinische Medizin.*

1894 Kasahara. Über das Bindegewebe des Pankreas bei verschiedenen Krankheiten. *Virchow's Arch.* Bd. XVIII.

1904 Kruger. Untersuchungen über das Pankreas der Knochenfische. *Inaug.-Dissert. Kiel.*

1882 Kühne et Lea. Über die Absonderung des Pankreas. *Unters. aus d. physiol. Inst. d. Universität Heidelberg.*

1904 Küster. Zur Entwickelung der Langerhans'schen Inseln im Pankreas beim menschlichen Embryo. *Arch. f. mikros. Anatomie.* Bd. LXIV.

1906 Laguesse. Les nombreux et importants travaux de cet auteur, antérieurs à 1906, sont en quelque sorte résumés et synthétisés dans les deux mémoires de la *Revue Générale d'Histologie.* Tome I et Tome II.

1910 Laguesse. Importance des Ilots endocrines et leur cycle évolutif. *Presse médicale.*

1913 Laguesse. A propos des Ilots à hématies du pancréas. *Comptes rendus Société de biolog., Paris.*

1869 Langerhans. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. *Med. Inaug.-Diss., Berlin.*

1872 Latschenberger. Über den Bau des Pankreas. *Sitzungsberichte der Wiener Akad.*

1904 Launoy. Contribution à l'étude des phénomènes nucléaires de la secrétion. *Thése Doctorat ès sciences, Paris.*

1905 Launoy. Contribution à l'étude histo-physiologique de la secrétion pancréatique. *Archives Internat. de Physiol.* VIII.

1886 Lewaschew. Über eine eigentümliche Veränderung der Pankreaszellen warmblütiger Thiere bei starker Absonderungstätigkeit der Drüse. *Arch. f. mikros. Anat.* Bd. XXVI.

1904 Lombroso. Contribution à la connaissance de la fonction du pancreas. *Arch. italiennes de biol.* Tome XLII.

1891 Macallum. Contributions to the morphology of the cell. *Transactions of the canadian institute.*

1901 Mankowsky. Über die mikroskopischen Veränderungen des Pankreas nach Unterbindung einzelner Teile, und über einige mikroskopische Besonderheiten der Langerhans'schen Inseln. *Arch. für mikrosk. Anat.* Bd. LXI.

1907 Marrassini. Über die Veränderungen der Langerhansschen Inseln bei Unterbindung des Duct. Wirsung, und bei artifizieller Hyperglykämie. *Arch. Ital. de Biol.* Bd. IIL.

1898 Massari. Sul pancreas dei pesci. *Atti della R. Acad. dei Lincei. e di sc. fis. mat. et nat.* Vol. VII.

1899 Mathews. The changes in structure of the pancreas Cell. A consideration of some aspects of cell. metabolism. *Journal of morphology.* Vol. XV.

1899 Maximow. Über die Struktur und Entstehung der Rotenblutkörperchen der Säugethiere. *Arch. f. anat. und phys., Anat. Abt.*

1890 Melissinos. Untersuchungen über einige intra und extra nucleäre Gebilde im Pankreas der Säugethiere auf ihre Beziehung zu der Sekretion. *Arch. f. anat. und physiol. Phys. Abt.*

1911 Meves. Gesammelte Studien an den roten Blutkörperchen der Amphibien. *Arch. für mikrosk. Anat.* Bd. LXXVII.

1910 Mironescu. Über die Entwickelung der Langerhans'schen Inseln bei menschlichen Embryonen. *Arch mikrosk. Anat.* Bd. LXXVI.

1913 Mislawsky. Über das Chondriom der Pankreaszellen. *Arch. f. mikrosk. Anat. und Entwick.* Bd. LXXXI.

1894 Mouret. Tissu lymphoïde du pancreas et cellule centro-acineuse. *C. R. de la S. de Biologie.*

1910 Mouret. Contribution à l'étude des cell. glandulaires (pancréas). *Journal de l'anat. et de la physiol.*

1907 Nerlich. Untersuchungen über Bau und Funktion der Langerhans'schen Inseln. Breslau.

1889 Nicolaides. Über die mikroskopischen Erscheinungen der Pankreaszellen bei der Sekretion. *Centralblatt für Physiol.*

1890 Nicolaides und Melissinos. Untersuchungen über einige intra- und extra-nucleäre Gebilde im Pankreas der Säugetiere auf ihre Beziehung zu der Sekretion. *Arch. f. Anat. und Phys.*

1882 Nussbaum. Über den Bau und die Tätigkeit der Drüsen. IV. Mitt. *Arch. f. mikrosk. Anat.* T XXI.

1883 Ogata. Die Veränderungen der Pankreaszellen bei der Sekretion. *Arch. für Anat. und Physiol. Phys. Abt.*

1900 Opie. Histology of the islands of Langerhans of the Pancreas. *Bull. John Hopkin's Hospital XI.*

1900 Oppel. Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbelthiere, *Jena.*

1899 Orru (Efisio). Sullo sviluppo del pancreas e del fegato nel Gongylus ocellatus. *Bull. R. Acad. med. Rome.*

1900 Orru (Efisio). Sullo sviluppo degli isolotti di Langerhans nel Gongylus ocellatus. *Monitore zool. ital.*

1903 Pearce. The development of the islands of Langerhans in the human embryo. *American journal of anatomy.*

1905 Pensa. Osservazioni sulla distribuzione dei vasi sanguigni e dei nervi del Pancreas. *Internat. Monatschr. f. Anat. und Phys.*

1917 Pensa. La sviluppo del pancreas negli uccelli. *Arch. ital. di. anat. e di. embr.*

1900 Perdrigeat et Tribondeau. Description anatomique du pancréas des ophidiens. *Procès-verbaux de la Soc. Linnéenne de Bordeaux.* T. LV.

1914 Petrone. Apparato reticolare endoglobulare di tutto le emazie. *Catania-Galatola.*

1914 Petrone. Nouvelles recherches sur l'existence d'un noyau dans l'hématie adulte des mammifères. *Arch. ital. de biologie.*

1869 Pfluger. Die Endigung der Absonderungsnerven in dem Pankreas. *Arch. f. mikr. Anat.*

1897 Pischinger. Beiträge zur Kenntnis des Pankreas. *Med. Inaug.-Dissert.* München.

1886 Platner. Über die Entstehung des Nebenkerns und seine Beziehung zur Kerntheilung. *Arch. f. mikrosk. Anat.* Bd. XXVI.

1889 Platner. Beiträge zur Kenntnis der Zelle IV. Die Entstehung und Bedeutung der Nebenkerne im Pankreas ; ein Beitrag zur Lehre von der Sekretion. *Arch. f. mikr. Anat.* Bd. XXXIII.

1882 Podwyssotski. Beiträge zur Kentniss des feineren Bauen der Bauchspeicheldrüse. *Arch. f. mikr. Anat.* Bd. XXI.

1898 et 1899 Prenant. Sur le protoplasma supérieur (archoplasme, kinoplasme, ergastoplasme). *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie.*

1910 Prenant. Les mitochondries et l'ergastoplasme. *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie.*

1904 Prenant, Bouin et Maillard. Traité d'Histologie. Paris.

1897 Pugnat. Recherche sur l'histologie du pancréas des oiseaux. *Journal de l'Anat. et de la Physiol.*

1903 Reitmann. Zwei Fälle von accessorischem Pankreas. *Anat. Anz.* Bd. XXIII.

1879 Renaut. Sur les organes lympho-glandulaires et le pancréas des vertébrés. *C. R. de l'Académie des Sciences.* T. LXXXIX.

1879 Renaut. Structure du pancréas. *Lyon médical.*

1881 Renaut. Essai d'une nomenclature méthodique des glandes. *Archives de physiologie norm. et pathol.* V. VIII.

1899 Renaut. Traité d'Histologie pratique. T. II.

1905 Rennie. On the occurrence of a Principal Islet in the Pancreas of Teleostei. *Journal of Anat. and Physiol.* V. XXXVII.

1905 Rennie. The epithelial Islets of the Pancreas in Teleostei. *Quart. Journ. of microsc. science.* Vol. XLVIII.

1913 Retterer. Evolution et hématiformation dans les îlots de Langerhans. *Journal Anat. et Physiol.* Bd. IL.

1910 Retterer et Lélievre. Origine, forme et valeur cellulaire des hématies des mammifères. *C. R. S. B.* Paris. T. LXVIII.

1913 Retterer et Lelievre. Origine et Evolution des îlots de Langerhans. *Compte rendus S. de B.* Paris n° XXIX.

1911 Regaud. Les mitochondries. *Revue de méd.* Vol. Jub.

1902 Richter. Über die Struktur und die Bedeutung der Langerhans'schen Inseln im Pankreas der Amphibien. *Inaug.-Dissert. Philos. Fakult. Berlin.*

1904 Sauerbeck. Die Langerhans'sche Inseln im normalen und kranken Pankreas des Menschen, insbesondere beim Diabetes. *Virchow's Arch.* Bd. CLXXVII.

1869 Saviotti. Untersuchungen über den feineren Bau des Pankreas. *Arch. für mikrosk. Anat.* Bd. V.

1882 Schæfer. Quain's elements of anatomy. *London.*

1872 Schenk. Die Bauchspeicheldrüse des Embryo. *Anat. physiol. Untersuch.* Wien.

1912 Schilling-Torgau. Erläuterungen zur Demonstration von inneren Strukturen der Erytrocyten usw. *Verh. der Anat. Gesell.*

1902 Schmidt. Über die Beziehung der Langerhans'schen Inseln des Pankreas zum Diabetes mellitus. *Münchener med. Wochenschrift.*

1902 Schneider. *Lehrbuch der vergleichenden Histologie der Thiere.* Jena.

1912 Schridde. Untersuchungen über die Bildung des Hæmoglobins. *Anat. Anz.*

1900 Schultze. Die Bedeutung der Langerhans'schen Inseln im Pankreas. *Arch. für mikrosk. Anat.* Bd. LVI.

1894 Solger. Zur Kenntnis der secernierenden Zellen der Glandula submaxillaris des Menschen. *Anat. Anz.* LIX.

1902 Ssobolew. Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse. *Virchow's Arch.* Bd. CLXVIII.

1892 Stöhr. Über das Pankreas und dessen Entwickelung. *Ergebn. der Anat. und Entw.* Bd. 1.

1900 Tschassownikow. Sur la structure et les modifications fonctionnelles du pancréas. *Thèse inaug.* Varsovie.

1901 van der Stricht. La structure de l'œuf des mammifères 1re partie. *Arch. de Biol. XVI.*

1909 van der Stricht. *Mémoires de l'Acad. Royale de Belgique.*

1895 van Eecke. Modifications de la cellule pancréatique pendant l'activité secrétoire. *Archives de Biolog.* T. XIII.

1900 Vigier. Note sur le rôle du nucléole dans la secrétion. *C. R. de la soc. de Biologie.*

1900 Vigier. Le nucléole. *Thèse.* Paris.

1901 Vigier. Sur l'origine des parasomes ou pyrénosomes dans les cellules de la glande digestive de l'écrevisse. *C. R. Academ. Sc. Paris.* T. CXXXII.

1906 Vincent (Swale). and Thompson. The „islets of Langerhans" in the vertebrate pancreas. *Proc. phys. soc. Journal Physiol.* V. XXXIV.

1907 Vincent (Swale) and Thompson. On the relations between the „islets of Langerhans" and the zymogenous tubules of the pancreas. *Intern. monat. anat. und physiol.* Bd. XXIV.

1908 Visentini. Alcune osservazioni sul anatomia del pancreas degli uccelli. *Monit. zool. ital. anno* XXIX.

1909 Weichselbaum und Kyrte. Über das Verhalten der Langerhans'schen Inseln des menschlichen Pankreas im fötalen und postfötalen Leben. *Arch. mikr. Anat.* Bd. LVVIV.

1904 Weidenreich. Die roten Blutkörperchen II. *Ergeb. der Anat. und Entwick.* Bd. XIV.

1913 Weidenreich. Le globule rouge. *Traité du sang.*

1898 Zimmermann. Beiträge zur Kenntnis einiger Drüsen und Epitholien. *Arch. für mikr. Anat.*

TABLE DES MATIÈRES.

Page

Avant-Propos 7
Introduction 9
Chapitre I. — Historique 10
Chapitre II. — Les principales idées actuelles sur le rapport des glandes exocrine et endocrine dans le développement du pancréas 20
Chapitre III. — Recherches personnelles 35
Chapitre IV. — Interprétation des faits 64
Chapitre V. — Conclusions générales 88

Explication des figures 91
Index bibliographique 94
Planche I.
Planche II.

PLANCHE I.

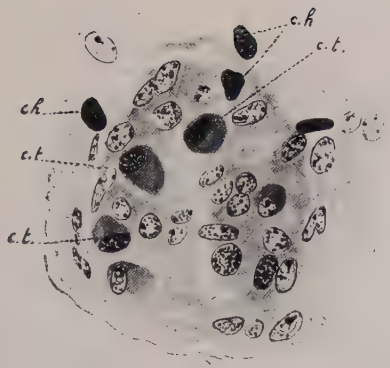

fig 1

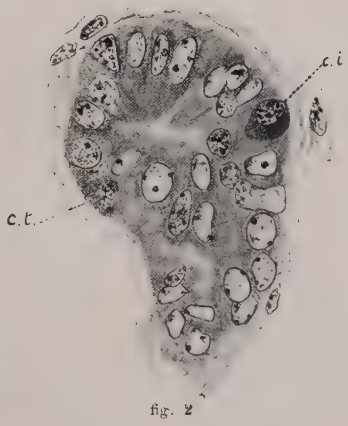

fig. 2

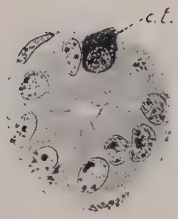

fig. 3

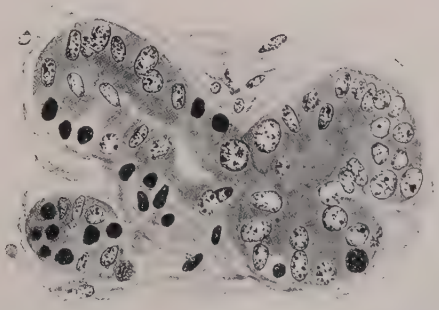

fig. 6

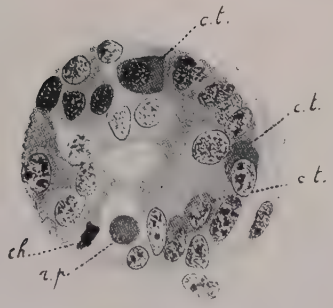

fig. 4

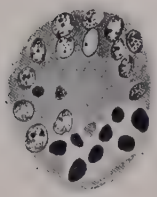

fig. 5

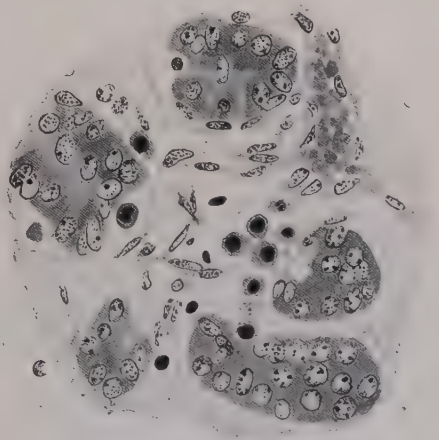

fig. 7

PLANCHE II.

fig. 2

fig. 3

fig. 4

fig. 1

fig. 5

fig. 6

fig. 8

fig. 9

fig. 7

fig. 10

fig. 11

fig. 14

fig. 12

fig. 13